

LA PART DE LA CARENCE PROTEIQUE DANS CERTAINES ANEMIES

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1^{er} juin 1960

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Anne-Marie HEINTZ, née PERROT

Née le 7 Avril 1934, à Cannes (Alpes-Maritimes)

LA PART DE LA CARENCE PROTEIQUE DANS CERTAINES ANEMIES

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1^{er} juin 1960

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Anne-Marie HEINTZ, née PERROT

Née le 7 Avril 1934, à Cannes (Alpes-Maritimes)

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE
Doyen honoraire

M. H. HERMANN, *Doyen*
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT, *Assesseur*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique, Radiologie, Physio- thérapie
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
X... ..	Clinique des maladies infectieuses et Bactériologie
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale
DELORE	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et Matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge



JOURDAN	Biologie médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique
BRUN	Clinique de Pneumo-phthisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
-----------------	--

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER J.-François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie
DORCHE	Pharmacie galénique et Matière médicale

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

MM. PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologie
FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique
CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DIROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis Prosper	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LECUIRE	Chargé d'enseignement	
GONIN André	»	Neuro-chirurgie
MATHIEU Jacques	»	Cardiologie
MARION Joseph	»	Obstétrique
PONT Maurice	»	Orthopédie
VIGNON Georges	»	Propédeutique médicale
REVOL Louis	»	Pathologie médicale
JAUBERT DE BEAUJEU	»	Pathologie médicale
TRAEGER Jules	»	Pathologie chirurgicale
GUILLEMIN Georges	»	Médecine générale
PAPILLON Jean	»	Pathologie chirurgicale
BURTHIAULT René	»	Electro-radiologie
FRANÇOIS René	»	Obstétrique
GUINET Paul		Pédiatrie, Puériculture
SAUTOT Jean		Médecine générale
MARION Pierre		Pathologie chirurgicale
MICHAUD Pierre		Chirurgie générale
MONNET Paul		Chirurgie générale
GIGNOUX Marcel		Maladies infectieuses
FREIDEL Charles		O.R.L.
PLAUCHU Marcel		Stomatologie
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Médecine générale
COLIN Marcel	»	Pathologie médicale
GUYOTAT Jean	»	Médecine légale
DUMONT Martial	»	Neurologie
DURAND Louis Noël	»	Obstétrique
FRANCILLON Jacques	»	Urologie
DESPIERRES Charles		Chirurgie générale
DE MOURGUES Georges		Médecine générale
SAUBIER Eugène		Chirurgie générale
COLOMB Daniel		Chirurgie générale
TOLOT François		Dermatologie
SCHOTT Bernard		Médecine du travail
BONAMOUR Georges		Neurologie, Psychiatrie
		Ophthalmologie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, président

VACHON

PLAUCHU

REVOL

La Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici un bien modeste témoignage de mon admiration et de ma profonde affection.

A MON MARI

En témoignage de ma tendresse et de ma reconnaissance pour sa collaboration.

A PETITE ANNE

Avec toute ma tendresse.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

Professeur de Pathologie Médicale
et de Clinique Médicale Propédeutique

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Pendant deux années ils nous a accueilli
dans son service et fait bénéficier d'un ensei-
gnement d'une rare qualité.*

*Il a bien voulu nous confier le sujet de
cette thèse, pour laquelle il nous a prodigué
avec bienveillance son aide et ses conseils,
et il nous a fait l'honneur de présider notre
jury.*

*Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici
nos remerciements et de lui témoigner notre
reconnaissance et notre profond respect.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

Professeur de Pathologie
Médecin des Hôpitaux

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux

Il a guidé les premiers pas de nos études médicales et nous ne saurions trouver les mots pour exprimer tout ce que nous lui devons.

Qu'il veuille bien trouver simplement ici l'expression de notre admiration et de notre profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

Médecin des Hôpitaux

Ses conseils, sa bonté ont contribué à notre formation médicale ; qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. MOREL

A MONSIEUR LE DOCTEUR PELLET

AU PERSONNEL DU SERVICE
DU PROFESSEUR CROIZAT

A NOS MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

INTRODUCTION

Parmi les problèmes que pose l'hématologie, l'un des plus vastes est représenté par les anémies, si variées dans leur origine, car, si certaines d'entre elles sont bien connues et ne prêtent plus à discussion dans leur diagnostic et leur thérapeutique, quelques autres, par contre, restent encore assez imprécises.

Parmi ces dernières, une place assez importante semble revenir aux anémies protéoprives encore mal individualisées. Nous ne saurions prétendre dans ce travail résoudre en totalité une question aussi complexe, d'autant plus que nous ne pouvons apporter d'expérimentation personnelle. Nous nous proposons plutôt de faire une sorte de mise au point en regroupant les résultats de travaux nombreux et dispersés à partir desquels nous essaierons de faire une classification des différents types d'anémies pour lesquelles on peut invoquer une participation plus ou moins grande de la carence protéique.

De plus, nous nous efforcerons de définir pour chacun de ces groupes la part aussi exacte que possible qui revient à ce déficit et ceci en apportant à l'appui de notre étude, puisée dans la littérature médicale, quelques observations cliniques du Service du Professeur CROIZAT.

D'ores et déjà, il faut signaler la complexité d'une telle étude étant donné la rareté de la carence protéique à l'état pur en clinique où elle est le plus souvent associée à d'autres déficiences, voire masquée par elles, ce qui explique d'ailleurs les discordances fréquentes entre la maladie humaine et l'expérimentation.

* *

Après un rappel succinct de la classification des anémies, de leur étiopathogénie, et de l'érythropoïèse, où nous insisterons spécialement sur la part du métabolisme protéique, nous ferons un rapide résumé des principaux travaux expérimentaux.

Puis nous envisagerons successivement les différents syndromes anémiques par défaut protéique que nous classerons en :

- carences d'apport ;
- carences d'absorption ;
- troubles dysmétaboliques.

Nous montrerons enfin que ces différents types d'anémie, en apparence si disparates, revêtent une forme hématologique commune et nous nous efforcerons d'en tirer des déductions pratiques tant sur le plan du diagnostic que sur celui de la thérapeutique.

* *

Nous utiliserons les abréviations et les unités suivantes :

G.R. : globules rouges, quantité exprimée par millimètre cube.

Hb : hémoglobine exprimée en pourcentage, et en gramme pour 100 centimètre cube.

Hte : hématocrite.

CCHM : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

V.M. : volume moyen exprimé en microns cubes (μ^3).

D.M. : diamètre moyen.

Fer sérique exprimé en γ pour 100 centimètres cubes.

DL méthionine exprimée en γ par centimètre cube.

Vitamine B₁₂ exprimée en $m\gamma$ par 100 centimètres cubes.

CHAPITRE 1

RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DES ANEMIES

« L'anémie est le manque d'hématies et d'hémoglobine. »

(P. CHEVALLIER)

Nous ne ferons dans ce chapitre qu'un bref rappel de la classification des anémies, ce qui nous permettra de définir certains termes.

ANÉMIES HYPERCHROMES

Hyperchromie est un terme relativement impropre qui devrait plutôt être remplacé par celui de « macrocytose » (BOSSON) car la teneur en hémoglobine de l'hématie n'est augmentée que parce que le volume de celle-ci est supérieur à la normale. Ce sont des anémies de maturation par manque de catalyseurs (acide folique, Vitamine B₁₂) avec moelle riche en éléments jeunes. La valeur globulaire est supérieure à 1, parfois très élevée dans les mégalo-cytoses. Le fer sérique est le plus souvent augmenté, les protoporphyrines, coproporphyrines et la transferrine sont diminuées, ainsi, assez souvent, que les protéines totales.

Nous n'insisterons pas sur ce chapitre qui ne nous paraît pas entrer dans le cadre de notre sujet, à part quelques anémies parabier-mériennes telles que la sprue, où la carence protéique joue un certain rôle.

ANÉMIES HYPOCHROMES

Elles sont caractérisées par le manque d'hémoglobine et pourront revêtir plusieurs types suivant que ce sera le fer, la porphyrine ou la globine qui manquera.

On a une baisse de la saturation en hémoglobine de l'unité de volume : s'il y a microcytose (ce qui est le plus fréquent), la valeur globulaire sera abaissée, mais celle-ci restera normale ou même élevée s'il y a macrocytose.

La concentration moyenne en hémoglobine, qui est normalement de 35 %, sera inférieure à ce chiffre (en pratique inférieure à 30 %) et il y aura également baisse de la concentration hémoglobinique au-dessous de 100 % (en pratique en dessous de 80 %) (CROIZAT, REVOL, CREYSSEL, MOURIQUAND, MOREL, GOLHEN).

En général, à cette hypochromie s'associe une microcytose avec déviation vers la gauche de la courbe de Price Jones et un certain degré d'anisocytose et de poïkilocytose. La moelle est en général riche en éléments jeunes avec érythroblastose supérieure à 40 %. C'est une anémie de maturation, les cellules n'arrivent pas à terme et la flore médullaire est de type hémoglobino-prive (REVOL et MOREL) avec désintégration protoplasmique prématurée de ces érythroblastes, aboutissant dans sa forme extrême à un noyau nu. Cette flore hémoglobino-prive, qui n'est normalement pas supérieure à 10 % de la série rouge, peut monter ici jusqu'à 70 %.

On peut classer ces anémies hypochromes en :

— *Anémies ferriprives* : groupe le plus important et le mieux défini, que la carence en fer soit due à une fuite par hémorragie, captation fœtale, etc., à un manque d'apport (défaut d'absorption intestinale...) ou à un blocage du fer dans les réserves. La moelle manque de fer, ce qui explique l'augmentation de la porphyrine globulaire qui n'est pas utilisée ; on a une diminution du fer sérique, la sidérophilline n'est pas saturée, la courbe d'hypersidérémie provoquée présente une flèche due à l'avidité de l'organisme pour le fer. Ce sont des anémies hypochromes microcytaires avec moelle très active.

— *Anémies hypochromes hypersidérémiques* : ce sont des anémies pour lesquelles la carence martiale ne peut être invoquée, car, au contraire, l'organisme est riche en fer (mais non consommé et en excès) ; le fer sérique est augmenté, la sidérophilline saturée, la moelle présente une sidéroblastose, la transferrine et les protoporphyrines sont diminuées. Ces anémies hypochromes hypersidérémiques, microcytaires ou macrocytaires avec courbe de Price Jones étalée, ont une moelle plus ou moins active suivant l'étiologie. L'origine en est :

- soit la dysporphyrinie (thalassémie, saturnisme) ;
- soit la carence protéique assez souvent associée à un manque de vitamines (gastrectomies, Kwashiorkor, certaines anémies endocriniennes...) ;

— soit encore l'aplasie médullaire chronique (BOSSON, PAYEN), dont le mécanisme est d'ailleurs mal connu et pour laquelle se pose le problème d'une viciation métabolique des protéines au cours de l'hémoglobinopoïèse, le fer étant en excès. Certaines anémies protéoprives s'accompagnent d'ailleurs d'une hypoplasie médullaire.

— Il existe enfin des termes de passage entre les anémies ferri-prives et les protéoprives, et que certains auteurs ont étiqueté *ferri-protéoprives* (LARIZZA et VENTURA), avec transferrine et protoporphyrine diminuées et hyposidérémie, ce qui les rend assez souvent difficiles à individualiser. Dans ce cadre semblent entrer certaines anémies infectieuses (assez souvent normochromes microcytaires d'ailleurs) et certaines anémies du vieillard.

CHAPITRE II

GENERALITES SUR L'ERYTHROPOIESE

Dans la constitution d'une cellule, il semble que l'on puisse distinguer des éléments fixes (acide désoxyribonucléique, certains lipides) et des éléments variables (glycogène, lipides également et une partie des protéines cytoplasmiques en proportion fixe d'ailleurs avec l'acide ribonucléique). La moelle exige, pour mener à bien son rôle érythroformateur, différents matériaux au premier rang desquels viennent les protéines et le fer, puis les lipides.

L'équilibre du support protéique de l'hématie est essentiel pour la fixation correcte de l'hémoglobine, de même que diverses protéines et leurs amino-acides sont indispensables à la formation de l'hémoglobine, constituée d'une part de la globine pour 95 % (BICKEL) et d'autre part d'un noyau tétrapyrrolique sur lequel se fixe le fer ; et c'est semble-t-il sur ce squelette protéique que joueront les différentes vitamines (vitamines du groupe B, vitamine C) pour assurer la formation hémoglobinique.

Aussi verra-t-on certaines anémies hypochromes (au sens de non saturation en hémoglobine de l'hématie), non ferriprives, associées à une carence protéique, que celle-ci soit globale ou qu'elle ne porte que sur un acide aminé. Il est d'autre part incontestable que l'image de la moelle osseuse représente une réponse rigoureusement adaptée à un certain état d'équilibre chimique du plasma et que les variations de cette image dans le temps reflètent les changements corrélatifs survenus à cet édifice ; on peut donc dire, avec ABRAMI, que « l'excitant spécifique du travail des organes hématopoïétiques c'est le plasma sanguin ».

On sait depuis WHIPPLE que la synthèse des protéines globulaires semble avoir une priorité sur celle des autres protéines organiques, mais une carence importante, souvent associée à un déficit calorique global, retentira sur cette biosynthèse d'autant plus qu'elle sera souvent accompagnée d'une carence plus ou moins importante en vitamines. Il faut noter également que les protéines jouent un rôle

non négligeable dans le métabolisme du fer, comme l'indique CREYSEL dans son article sur la « Synthèse de l'hémoglobine » : le fer ionisé et réduit au niveau de l'estomac est absorbé au niveau de la seule portion de l'intestin grêle qui contienne de la ferritine, molécule protéique. Cette ferritine déchargera le fer au profit de la sidérophilline plasmatique, de nature également protéique, puis celui-ci sera stocké dans le foie, lié à la ferritine hépatique qui capte le fer plasmatique jusqu'à l'état d'équilibre ; ultérieurement, il se répartira pour se fixer sur les organes d'utilisation. Ces étapes ont pu être suivies grâce à l'utilisation du fer marqué (ROCHE et DERRIEN). Là aussi peuvent donc intervenir des anomalies quantitatives ou qualitatives des ferroprotéines et là richesse de l'alimentation en protéines intervient certainement en synergie avec le fer pour permettre son utilisation maxima.

I. — MATURATION DES ÉRYTHROCYTES

La maturation des érythrocytes, comme celle de toute cellule spécialisée, est caractérisée par la terminaison des synthèses protéiques de type banal au profit des protéines spécialisées.

On connaît le rôle primordial joué par les acides nucléiques, tant dans la division que dans la formation du cytoplasme cellulaire. Il existe une relation certaine entre la croissance cellulaire et la teneur en acide ribonucléique du cytoplasme et on note des modifications des acides nucléiques au cours des mitoses (BRACHET, CASPERSSON, THORELL, DAVIDSON).

Des travaux des auteurs cités plus haut, de ceux publiés au II^e Congrès International de Biochimie sur « La Biochimie de l'Hématopoïèse » et de ceux de l'Ecole lyonnaise résumés en partie dans la Thèse de BOSSON il ressort

- que dans le proérythroblaste la teneur en acide ribonucléique est très élevée, témoin de l'intense synthèse des protéines du stroma et de la globine (fait vérifié avec de l'azote marqué) mais qu'il n'y a pas de trace de porphyrines ;
- dans l'érythroblaste basophile, on note une chute très importante du taux de l'acide ribonucléique, surtout dans le noyau, le taux des porphyrines atteignant alors 0,5 %. Puis les synthèses s'orientent vers la formation des porphyrines qui s'unissent aussitôt au fer et à la globine : c'est la phase typique de spécialisation de l'hématopoïèse, phase de différenciation avec synthèse massive du pigment respiratoire ;

- ainsi dans l'érythroblaste polychromatophile le taux des acides nucléiques est nul dans le noyau, de 0,5 % dans le cytoplasme (diminution des protéines indifférenciées) et le taux d'hémoglobine dépasse 2 % (protéine spécifique) ;
- enfin, dans l'érythroblaste orthochromatique il n'existe pratiquement plus de traces d'acide ribonucléique, l'hémoglobine atteignant alors 25 % pour 35 % dans l'érythrocyte qui sera libéré dans le courant sanguin.

Ainsi, l'érythropoïèse se présente comme l'un des secteurs de synthèse protéique les plus importants de l'organisme aussi bien pour le stroma que pour l'hémoglobine elle-même, à tel point que certains auteurs ont tenté de classer les anémies en :

- hypochromes microcytaires par déficit des protéines constituant l'hémoglobine ;
- et macrocytaires par carence en protéines du stroma (SOTGIU et CACCIARI).

Nous pouvons conclure avec ABRAMI :

« C'est de cette physicochimie cellulaire que dépendent en définitive toutes les qualités de la lignée entière de l'érythropoïèse, le type morphologique, la forme, le volume de chacun des éléments, la présence ou non d'un noyau à son intérieur, la charge protoplasmique en hémoglobine, sa valeur respiratoire et la durée de sa vie. »

Nucléoprotéines, vitamines, fer et acides aminés se relaient et conditionnent l'harmonieux développement de l'hématie.

II. — L'HÉMOGLOBINOPOIÈSE PROPREMENT DITE

L'hémoglobine, pigment respiratoire, est formé d'une protéine du type Histone, la globine, dont l'arginine, l'histidine et l'acide glutamique semblent être les acides aminés fondamentaux, et de l'Hème, composé tétrapyrrolique porphyrinique du fer ; c'est une métalloprotéine. L'hémoglobinoïèse est quantitativement un phénomène important puisqu'il se forme environ 8 g d'hémoglobine par jour chez un adulte de 70 kg, ce qui correspond à 300 mg de porphyrines (CREYSEL).

Sa concentration corpusculaire moyenne est voisine de la saturation : CCHM = 35 % normalement.

La *Globine*, molécule protéique, confère à l'hémoglobine son caractère de spécificité car, alors que l'Hème est identique dans toutes les

hémoglobines, quelle qu'en soit l'origine, la globine, et par là même l'hémoglobine, possède une spécificité biologique (ROCHE et DERRIEN). Sa synthèse nécessite l'apport alimentaire de certains acides aminés, dont le Tryptophane et l'Histidine, et le foie interviendrait pour dissocier et resynthétiser les éléments azotés (ASCHKENASY) ou pour les garder en réserve (WHIPPLE et ROBSCHUIT-ROBBINS).

D'autre part, l'Ecole de RITTENBERG et celle de NEUBERGER ont montré que la *Protoporphyrine* prend naissance aux dépens de deux précurseurs très simples : le Glycocolle (8 molécules) et l'acide acétique, et l'incorporation du Glycocolle marqué au C_{14} a pu être suivie aussi bien *in vivo* chez l'animal qu'*in vitro* sur des cultures de moelle osseuse (RICHMOND et coll.).

Puis se succèdent différentes étapes qui aboutissent à la formation du Porphobilinogène qui donne l'Uroporphyrine puis la Coproporphyrine et enfin la Protoporphyrine sur laquelle se fixera le fer. Ainsi, pour que celui-ci soit utilisé normalement, les autres éléments et en particulier les protoporphyrines doivent être présents.

Ces synthèses globiniques et porphyriniques se poursuivent parallèlement et NEUBERGER avec du glycocolle marqué sur C_{14} dans son groupement méthylénique, a pu *in vivo* sur des rats et des lapins suivre celles-ci en mesurant le rapport de la radioactivité moléculaire de la protoporphyrine hémoglobinique à celle du glycocolle globinique.

Ainsi, il est bien évident qu'une carence azotée ou des troubles du métabolisme protéique avec disparition dans le plasma de l'un des matériaux indispensables à la synthèse de la globine (acides aminés) ou des porphyrines (glycocolle au même titre que le fer) retentira sur l'hémoglobinoïèse aboutissant à une érythroïèse anormale qui pourra parfois n'être mise en évidence que par la baisse de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

III. — EFFETS HÉMATOPOIÉTIQUES DE CERTAINS ACIDES AMINÉS

Les protéines, pour assurer l'équilibre et la croissance de tous les tissus, doivent contenir les acides aminés indispensables.

Les acides aminés entrant dans la structure des globules rouges sont l'Histidine, la Lysine, la Cystine, l'Arginine, la Méthionine, l'Isoleucine, la Leucine, la Valine, la Thréonine, le Tryptophane et la Phénylalanine (FONTES et THIVOLLE, HIMSWORTH et NEUBERGER, WHIPPLE, FIESSINGER, GAJDOS, etc...) ; et les besoins journaliers en ces différents acides aminés ont été définis par BLOCK et BOLLINS.

Les premiers travaux, à la suite de WHIPPLE et avant la découverte du rôle régulateur de l'alimentation sur l'érythropoïèse, avaient porté sur la valeur relative de différents aliments et, en particulier, de divers acides aminés, dans l'érythropoïèse et ainsi des études complètes furent faites par GRANICK, ROBSCHUIT-ROBBINS, ASCHKENASY, WINTROBE.

Il semble bien que le *Tryptophane*, dont la carence entraîne une anémie modérée microcytique, intervienne de façon importante (FONTES et THIVOLLE, HAMADA, KAJDI, FRANKSTONE). D'autre part, en plus de son rôle en tant qu'élément protéique, il est le précurseur de l'acide nicotinique qui joue également dans l'hématopoïèse.

La *Lysine* semble également indispensable : des troubles de croissance avec hypoprotidémie et anémie hypochrome ont été obtenus avec un régime pauvre en lysine (HARRIS, NEUBERGER et SANGER).

L'*Histidine* : un régime carencé en histidine provoque chez le rat une anémie modérée (FONTES et THIVOLLE).

Le *Glycocolle*, qui participe à de nombreuses synthèses (glutathion, glycogène, lipides complexes, hémoglobine et nucléotides) n'est pas indispensable, pouvant être synthétisé par l'organisme.

La *Phénylalanine* et la *Tyrosine*, en plus de leur rôle dans la formation de l'hormone thyroïdienne dont on connaît le pouvoir hématopoïétique, semblent être nécessaires ; une diminution de l'hémoglobine a été obtenue, chez des chiens anémiés par saignée, après vingt-huit jours de carence en ces deux acides aminés (WHIPPLE et ROBSCHUIT-ROBBINS).

L'*Isoleucine* est nécessaire chez le rat à la réparation de l'anémie protéoprive (ORTEN et coll.) de même que la *Thréonine* et la *Valine* (BENDITT).

On a également prouvé la nécessité de la présence de certains *Aminoacides soufrés* pour une hématopoïèse correcte (GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER) et insisté sur le rôle de la cystine, qui cependant pourrait provenir de la méthionine (WHIPPLE et ROBSCHUIT-ROBBINS).

Une place très importante doit être réservée à la *Méthionine* qui semble avoir une action plus spéciale dans l'hémoglobinoïèse (étudiée en France par GAJDOS et coll., ASCHKENASY, et à l'étranger par de nombreux auteurs : GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER, etc...). Sa carence donne des troubles assez analogues à ceux obtenus avec les déficits en acides aminés, mais l'anémie présente cependant quelques particularités ; la carence en méthionine produit chez le rat une anémie macrocytaire, le taux des globules rouges passant de 10.160.000 à

6 millions et l'hémoglobine de 100 % à 72 % avec arrêt de croissance (GAJDOS et coll.). GLYNN et ses collaborateurs obtiennent des troubles analogues : chute de poids, lésions hépatiques, anémie hyperchrome, en donnant à des rats tous les acides aminés essentiels à l'exception de la méthionine, et l'anémie peut être prévenue par des doses très faibles de celle-ci (8 mg par jour et par rat), l'action étant d'ailleurs plus rapide si l'on administre en même temps d'autres acides aminés (BENDITT). D'autre part, en clinique, on a pu constater certains cas d'anémies de type mégaloblastique, ou tout au moins très macrocytaires, pour lesquels la méthionine se révèle être le seul médicament efficace, les anti-pernicieux, extraits hépatiques, restant sans effets. La réponse élective de ces anémies à ces aminoacides permet donc de penser que son déficit ou sa mise hors de jeu donneront des troubles de l'hématopoïèse. Cette action anti-anémique a été mise en évidence en expérimentation ainsi que celle de deux de ses dérivés d'oxydation (BÉNARD, GAJDOS et coll.) et la méthionine protège les animaux contre l'action anémiant du tétrachlorure de carbone (GAJDOS) et favorise la réparation de l'anémie protéoprive. Celle-ci d'ailleurs ne se répare pas si l'on a détruit la méthionine et le tryptophane de la caséine en la traitant par l'eau oxygénée en solution dans l'acide formique, la réparation n'ayant lieu que si l'on ajoute à cette caséine oxydée les deux aminoacides. On a montré également le rôle aggravant de la Thymine, qui est un antagoniste de la méthionine, pour l'anémie protéoprive (ASCHKENASY) ainsi que la réduction par la méthionine de l'excrétion azotée, chez le chat maintenu à un régime pauvre en protéines (BRUSCH, WILLMAN et SWANSON).

Il est difficile de donner actuellement une explication satisfaisante de son mécanisme d'action car elle possède des fonctions métaboliques complexes. On considère comme essentiel son rôle de transporteur d'unités monocarbonées ; ainsi la méthionine fait partie des donneurs de groupements méthyl et, par là, elle interférerait peut-être avec le métabolisme des antipernicieux, bien qu'on n'ait jamais mis en évidence de troubles de la transméthylation dans les anémies mégaloblastiques.

Elle agit sans doute aussi sur la transformation de l'uracile en thymine, précurseur de la thymidine, qui est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine (BÉNARD, GAJDOS et coll.). D'autre part, elle peut avoir une action par l'intermédiaire du foie, la carence en méthionine retentissant toujours sur le fonctionnement hépatique. Ainsi, on peut considérer la méthionine comme une vitamine, et le remplacement de l'atome de soufre par un groupement SO_2 suffit pour obtenir une véritable antivitamine très anémiant chez le rat et inhibant sa croissance (GAJDOS, BENNET).

LAYANI et ASCHKENASY, à la suite d'une observation d'anémie hypochrome par dénutrition, guérie par la méthionine, alors que les injections intraveineuses de plasma étaient restées sans effet, optent pour un mécanisme enzymatique quant à son action et ils pensent que la carence protéique a pu « bloquer certains processus enzymatiques intervenant dans la formation de l'hémoglobine, processus qui ont pu être réactivés par la méthionine libre alors qu'ils n'ont pas été influencés par le même acide aminé combiné à l'état de polypeptide ».

Ainsi, la méthionine serait un acide aminé essentiel à l'édification des hématies, d'une part par son rôle de transporteur de groupement méthyl, d'autre part par son action de protecteur hépatique et de substance anabolisante facilitant l'assimilation des protéines, et enfin par une stimulation des centres hématopoïétiques ; ainsi, GAJDOS note au quatrième ou cinquième jour du traitement une augmentation des érythrocytes et proérythrocytes ainsi qu'une poussée réticulocytaire modérée avec montée du taux du fer sérique.

Mais il reste encore des éléments inconnus dans son mécanisme d'action qui jusqu'alors a été peu étudié.

IV. — ROLE DE CERTAINES VITAMINES SUR LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE DANS L'ÉRYTHROPOIÈSE

LES ANTIPERNICIEUX

Ils contrôlent la synthèse du pigment hémoglobinique et jouent un rôle certain dans le métabolisme nucléoprotéique, étant de plus nécessaires à différentes étapes du métabolisme protéique. Méthionine et vitamine B₁₂ sont interchangeable dans certaines réactions de trans-méthylation et dans certains processus de régénération protéique intéressant la réfection sanguine (la méthionine étant cependant plus efficace en tant que facteur anabolisant). Mais la vitamine B₁₂ a certaines propriétés qui lui sont spécifiques : elle participe à la formation de la thymidine à partir de la thymine (SHIVE), contrôlant donc la production des acides désoxypentose nucléiques, et active également la synthèse des acides pentose nucléiques (ROSE et coll.).

L'ACIDE FOLIQUE

Il améliore considérablement le rendement hématopoïétique des protéines ingérées surtout quand leur apport est insuffisant, et l'inanition protéique diminuerait ou peut-être supprimerait la production de

l'acide folique, augmentant encore les troubles hématopoïétiques (ASCHKENASY). L'acide folinique qui dérive du précédent paraît également indispensable à la formation des acides nucléiques.

LES VITAMINES DU GROUPE B

D'autres vitamines et plus spécialement du groupe B favorisent la synthèse protéique dans l'érythropoïèse (ASCHKENASY), ainsi la Riboflavine dont la carence chez le chien donne une anémie microcytaire avec déficit hémoglobinique, agirait sur la formation de la globine.

La Pyridoxine entre en jeu dans le métabolisme de certains acides aminés (phénomènes de décarboxylation et de transamination).

L'Acide paraaminobenzoïque joue un rôle dans le métabolisme de la méthionine.

Ainsi toutes ces vitamines interviennent plus ou moins directement dans la formation des acides nucléiques, de la globine et la carence de l'une d'elles aboutira, à des degrés divers, à une mauvaise utilisation des protéines ou de leurs acides aminés par la moelle osseuse. D'autre part, l'organisme a besoin de certains aminoacides pour synthétiser ces vitamines, et la carence protéique retentira sur la formation de certaines d'entre elles, et notamment celles du groupe B, comme sur l'absorption intestinale de quelques autres par ses modifications de la flore intestinale et des muqueuses digestives.

V. — CONTROLE ENDOCRINIEN DE L'ÉRYTHROPOIÈSE

L'expérimentation et la clinique ont montré depuis longtemps que le système endocrinien ne reste pas indifférent au fonctionnement hématopoïétique, exerçant sur lui une influence régulatrice, et que des modifications des glandes endocrines aboutissent bien souvent à des troubles de celui-ci et provoquent entre autre des anémies.

Certains physiologistes attribuent à certaines de ces glandes un rôle distributeur des protéines à la moelle, d'autres pensent qu'elles interviennent comme des enzymes dans les réactions aboutissant à la synthèse protéique à partir des acides aminés.

Deux glandes endocrines ont un rôle indiscutable dans l'érythropoïèse : la thyroïde et l'hypophyse dont la défaillance provoque une anémie, surtout en cas de carence protéique associée (CRAFTS, ASCH-

KENASY); un excédent protéique peut par contre compenser dans une certaine mesure l'insuffisance hormonale et prévenir une anémie de type endocrinien.

Ainsi, si l'état hormonal conditionne en partie le retentissement hématologique des carences alimentaires, inversement, les conséquences sanguines des déficits hormonaux sont en partie liées à la richesse alimentaire en protides et à leur assimilation (BICKEL, ORTEN, ASCHKENASY).

La carence protéique retentira sur l'activité fonctionnelle des glandes endocrines en gênant, d'une part la synthèse de certaines hormones de nature protéique (thyroxine, trophines hypophysaires), d'autre part en diminuant la réceptivité des glandes à l'action des stimulines correspondantes, ce qui s'ajoutera encore à l'action anémisante directe de cette carence.

LA THYROÏDE

Nous reviendrons ultérieurement sur l'anémie clinique au cours des insuffisances thyroïdiennes et insisterons surtout dans ce chapitre sur le mécanisme d'action de la glande thyroïde sur l'érythropoïèse. L'anémie myxœdémateuse est très rarement biernérienne, parfois hypochrome, mais le plus souvent hyperchrome non mégalo-cytaire, celle-ci étant la forme endocrinienne vérifiée expérimentalement. Cette anémie est obtenue par thyroïdectomie (KISHI, ESSEN, FALTA et BERTARELLI, SHARPE), d'apparition tardive — quatre à six semaines après l'opération — (KUNDE et coll.), et de caractère hyperchrome.

CRAFTS, chez le rat, ne l'obtient qu'au bout de trois mois et cette anémie est très faible sans modifications de l'hémoglobine; WILSON note sa plus grande fréquence chez le rat en croissance, FELLINGER et coll. son inconstance chez le cobaye et le lapin. D'autre part, la thyroïdectomie empêche la régénération sanguine chez le chien anémié par des saignées, avec moelle osseuse hypoplasique et diminution du rapport érythroblastes/granulocytes (GORDON). Cette hypoplasie ayant d'ailleurs été trouvée aussi par AXELROD et BERMAN, JONES, ASCHKENASY.

L'action de la thyroïdectomie, si elle est peu marquée, associée à un régime bien pourvu en protéines, est au contraire très importante au cours de l'inanition protéique (ASCHKENASY et coll.), réduisant considérablement l'utilisation hématopoïétique des protéines de réserve avec accentuation de l'anémie et de la chute de l'hémoglobine, du moins chez le rat mâle. ASCHKENASY comparant les réactions à l'inanition protéique de rats normaux et de thyroïdectomisés, note

une chute de l'hémoglobine de 30,6 % chez ces derniers contre 16,5 % chez les témoins, une anémie plus intense, une augmentation de l'érythroblastose médullaire, mais aucune influence sur la microcytose. On a également une augmentation du catabolisme azoté chez le rat mâle (ASCHKENASY et ASCHKENASY-LELU) portant spécialement sur les protides hématopoïétiques ; la vitamine B₁₂, par son action anabolisante, semble d'ailleurs exercer une certaine protection contre l'insuffisance du rendement hématopoïétique des protéines après thyroïdectomie, n'empêchant cependant pas l'accentuation de l'anémie protéoprive (ASCHKENASY et PUYO).

Si le régime est à 7 % de protéines (caséine), l'absence de thyroïde entrave encore l'utilisation érythropoïétique des protéines alimentaires, supprimant la priorité de l'érythropoïèse (ASCHKENASY) avec blocage de la maturation des normoblastes et fabrication d'érythrocytes fragiles.

Si la thyroïdectomie inhibe, du moins partiellement, l'érythropoïèse, la thyroxine, au contraire, exerce une action favorable sur la moelle et le sang (CRAFTS, ASCHKENASY et coll.). En régime d'inanition protéique, elle retarde l'apparition de l'anémie et réduit l'érythroblastose médullaire, témoin précoce de l'anémie protéoprive, elle atténue également la chute de l'hémoglobine ; de même elle accélère la réparation de cette anémie quand après inanition elle est associée à un régime à 7 % de caséine, sans cependant faire disparaître la microcytose et l'hypochromie (ASCHKENASY et DRAY). La thyroxine conserve son pouvoir érythropoïétique chez l'animal hypophysectomisé, ce qui montre l'action directe de la thyroïde sur la moelle osseuse sans l'intermédiaire de l'hypophyse.

Le mécanisme de cette action est d'ailleurs discuté. Il ne s'agit pas dans l'hypothyroïdie d'une anémie par déficit en facteur intrinsèque (myélogramme différent du Biermer, inefficacité du traitement par la vitamine B₁₂), ni en fer, le fer sérique étant plutôt augmenté par diminution de son utilisation, à l'inverse de ce qu'on observe dans le Basedow (LEMAIRE, LOEPER et LOEPER).

Pour BOMFORD, l'anémie serait une réaction physiologique à la diminution des métabolismes et donc des besoins en oxygène créés par la thyroïdectomie. Mais MANSFELD estime cette explication insuffisante en montrant l'absence de parallélisme entre les chiffres du métabolisme de base et la richesse médullaire.

La thyroïde réglerait plutôt, pour de nombreux auteurs, la distribution de métabolisme protéique dans l'organisme, la moelle osseuse faisant partie des organes privilégiés ; ainsi, chez un rat carencé en protéines, la thyroxine donne, non pas une reprise de poids, mais une

régénération sanguine, et la distribution des protéines dans les divers organes est différente chez le rat normal ou éthyroïdé (ASCHKENASY et coll.). De même, MÉTAIS montre que l'effet anémiant de la thyroïdectomie s'accompagne d'une baisse importante de l'acide ribonucléique et d'une baisse plus légère de l'acide désoxyribonucléique dans la moelle osseuse ; par contre, l'injection de thyroxine à la dose de 1 mg par jour donne une hyperplasie médullaire qui en dix jours épuise ses réserves hématopoïétiques. L'hormone thyroïdienne, aux doses physiologiques, favorise la synthèse protéique, comme le montrent, d'une part le nanisme myxoédémateux, et d'autre part, en expérimentation, la négativation du bilan azoté après thyroïdectomie (PERSIKE, RUSSEL). Il faut signaler également que l'hormone thyroïdienne stimule l'appétit, alors qu'au contraire la thyroïdectomie réduit l'ingestion alimentaire. Ainsi, la thyroïde exercerait une fonction d'aiguillage dans la répartition tissulaire de certains acides aminés nécessaires à la formation des matrices protéiques et sa nécessité dans la mobilisation de certaines protéines (DEBRAY et DEBRAY, WHITE).

On ignore d'ailleurs jusqu'à quel point elle intervient par son hormone dans l'utilisation préférentielle de certains acides aminés, mais elle active les réactions de transméthylation (STUBER et coll.), et la thyroïdectomie, chez des rats soumis à un régime pauvre en protéines, perturbe les effets anabolisants de la méthionine ainsi que son pouvoir hématopoïétique qui se trouve réduit (ASCHKENASY et BENHAMOU). Il ne faut cependant pas exclure la possibilité d'une action parallèle de la thyroïde sur l'utilisation d'autres matériaux hématopoïétiques (fer, vitamines), mais cela à un degré moins important semble-t-il.

L'HYPOPHYSE

Son hyperfonctionnement s'accompagne assez souvent d'une polyglobulie et son hypofonctionnement d'une anémie microcytaire et hypochrome avec hypoplasie médullaire ; il semble que seul son lobe antérieur agisse sur la formation des hématies.

L'anémie par hypophysectomie fut obtenue par SACHNER chez le chien, HOUSSAY chez le lapin, et chez le rat par MEYER, STEWART et coll., CRAFTS, ASCHKENASY, etc. ; elle est très voisine de celle rencontrée en clinique. Chez le rat, l'hypophysectomie permet de constater une anémie avec baisse de 30 % des hématies, de 32 % de l'hématocrite et de 31 % de l'hémoglobine, ainsi qu'une chute légère de la concentration corpusculaire moyenne, enfin une hypoplasie médullaire portant sur les lignées rouges ; la thérapeutique hépatique ne

donne aucun résultat alors que les extraits du lobe antérieur produisent une crise réticulocytaire (MEYER, STEWART et coll.). L'hypoplasie médullaire a été obtenue également, chez le rat femelle adulte, après ablation de l'hypophyse avec augmentation de la graisse médullaire, diminution relative des éléments de la série rouge, le tout accompagné d'une chute de 18 à 25 % du taux des hématies, avec microcytose, et de 21 à 33 % de l'hématocrite (CRAFTS et ASCHKENASY). Il y aurait de plus une réticulopénie (BAKER et coll.). D'autre part, en clinique, HAYNAL et ses collaborateurs ont pu, en freinant l'hypophyse chez des polyglobuliques par le parahydroxypropionophénone, diminuer ou même normaliser le taux des globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, ainsi que la masse sanguine.

Le mécanisme de l'action de l'hypophyse sur l'érythropoïèse est assez complexe. Pour ASCHKENASY, l'action de l'hypophysectomie, outre la diminution de la stimulation médullaire, serait en partie liée à la réduction des ingestions protéiques entraînée par la perte de l'appétit qu'elle provoque. Cependant, chez des rats normaux ingérant les mêmes quantités de protéines que des rats hypophysectomisés, on a observé des taux d'hémoglobine et d'hématies bien supérieurs à ceux de ces derniers qui, comme l'a affirmé LEVIN, n'ont pas compensé leur carence alimentaire par une meilleure utilisation de leurs protéines de réserve, contrairement aux rats normaux (CRAFTS et WALKER). D'ailleurs la thérapeutique polyendocrinienne qui, associée à un régime riche en protéines, prévient complètement l'anémie, la chute de l'hémoglobine et les désordres de la moelle, reste sans action préventive sur la réticulopénie si elle est isolée (CRAFTS). Cette réticulopénie ne sera évitée que par l'association des deux thérapeutiques endocrinienne et protéique, avec même obtention de constantes supérieures à celles des animaux non hypophysectomisés. Ceci oriente bien, de même que l'augmentation des réserves de fer, vers un défaut d'utilisation des protéines dans les insuffisances hypophysaires, rejoignant ainsi les théories d'ASCHKENASY pour l'anémie thyroïdienne.

Il y a d'ailleurs incontestablement un trouble du métabolisme protidique dans l'insuffisance hypophysaire : diminution de la protidémie et spécialement de l'albumine chez les animaux hypophysectomisés (GOLDBERG, LEVIN, LEATHEM et CRAFTS), trouble que TERROINE attribue plus spécialement au manque d'hormone somatotrope.

Ainsi, l'hypophyse agit sans doute par l'intermédiaire de ses stimulines et une place particulière peut être réservée à la somatotrophine, considérée comme le type même des substances anabolisantes (et spécialement dans le métabolisme azoté) et ainsi la plus susceptible de favoriser les synthèses protéiques nécessaires à l'hématopoïèse.

ASCHKENASY et DRAY obtiennent chez l'animal intact, après inanition protéique, une stimulation de l'érythropoïèse par des doses faibles de S.T.H., des doses massives étant au contraire nocives ; injectée au rat, elle provoque une augmentation de la concentration sanguine des acides aminés et de l'azote tissulaire (LI, RUSSEL), de même qu'une érythroblastose médullaire (DUCOMMUN et coll., LARIZZA et NOTARIO, FELDMAN), ceci à faibles doses.

D'autre part, *in vitro*, SACCHETTI et BIANCHINI, après mise en contact de S.T.H. et d'une culture de moelle osseuse d'adulte, notent une augmentation du nombre des érythroblastes basophiles et polychromatophiles, du nombre des mitoses avec un certain retard de la maturation des globules rouges, et ils attribuent ces phénomènes aux propriétés anabolisantes de cette hormone.

MEYER, STEWART et leurs collaborateurs obtiennent par des injections de S.T.H. la réparation de cette hypoplasie avec réticulocytose. On a pu constater également un résultat spectaculaire sur le syndrome carentiel des gastrectomisés (lié à une carence en protéines) par l'hormone somatotrope associée au régime hyperprotidique (MATTEI, SIMONIN et coll.). D'autres stimulines ont peut-être aussi un rôle érythropoïétique : ce sont les hormones gonadotropes, l'hormone galactogène (INTROZZI) et l'A.C.T.H. (ASCHKENASY et DRAY). D'autre part, étant donné l'action de la thyroïde, l'hormone thyroïdienne a certainement sa place elle aussi.

LEPRAT et Jean BERNARD envisagent de plus la possibilité de l'existence d'une hormone hypophysaire spécifique de stimulation médullaire, hypothèse défendue par certains, réfutée par d'autres comme CRAFTS, BAKER et leurs collaborateurs, et on peut se demander si elle existe, si elle agit directement sur la moelle ou par ses effets métaboliques.

LES GLANDES GENITALES

L'orchidectomie détermine en général une anémie modérée qui a pu être obtenue chez le chien (ANTONELLI), le lapin (FERRARI), le hamster (STEIN et JACOBSEN).

Le rat castré (ASCHKENASY) subit une baisse d'ailleurs inconstante du taux des globules rouges et du taux d'hémoglobine, ainsi qu'une hypoplasie, avec crise réticulocytaire et normalisation de la formule sanguine lors de l'injection de testostérone.

ARVY, par castration du coq Leghorn, obtient dans la semaine qui suit une baisse importante des hématies évoluant parallèlement à la diminution de la crête, et note dans la moelle une réduction des mitoses et du nombre des cellules souches.

Au cours de l'anémie protéoprive, si la castration n'influe que peu sur la chute des globules rouges, elle accentue beaucoup la diminution du volume globulaire moyen (avec déviation de la courbe de Price Jones vers la gauche), et réduit légèrement l'hémoglobine (PARIENTE, CRAFTS). L'action peu marquée est peut-être due à la suppléance par les androgènes surrénaux de la sécrétion testiculaire.

La testostérone a un effet stimulant incontestable sur la moelle osseuse, prouvé par de nombreuses expériences. Ainsi ARVY, étudiant l'action du propionate de testostérone sur l'hématopoïèse du chapon, remarque que des doses faibles voisines du seuil d'accroissement de la crête suffisent pour augmenter nettement le nombre des hématies, qui, dès le quatrième jour, s'est accru d'environ 20 % et cette augmentation de l'érythropoïèse persiste environ deux semaines, des doses fortes aboutissent en trois jours au chiffre normal du coq. La moelle, dès le troisième jour, est érythroblastique avec accroissement du nombre des mitoses. BOWMANN et STAFFORD obtiennent également une stimulation de l'érythropoïèse par la cyclopentyl propionate de nortestostérone. D'autre part, GORDON, FINKELSTEIN et CHARIPPER constatent que le mâle répare plus vite que la femelle une anémie obtenue par saignée et que la testostérone injectée active cette réparation alors que les œstrogènes la retardent. De même, au cours de l'inanition protéique, la testostérone, sous forme de propionate, s'oppose en général à la chute de l'hémoglobine, favorisant sans doute la priorité de l'utilisation des protéines par la moelle (ASCHKENASY et PARIENTE) et ceci même chez des rats non castrés. On connaît d'ailleurs parfaitement le rôle des hormones mâles dans le métabolisme azoté : la testostérone donne une forte positivité de la balance azotée et son pouvoir anabolisant général a été démontré par LELU et KOCHAKIAN qui étudièrent son action sur le bilan azoté et le poids des animaux en croissance. MOORE signale également des modifications des protéines sériques par les hormones sexuelles.

Les gonades interviennent sans doute directement sur le fonctionnement hématopoïétique de la moelle en ralentissant les processus de synthèse, pour les hormones femelles, qui sont déglobulisantes, et en les activant pour les hormones mâles. Ces dernières agissent certainement par le truchement de leur pouvoir général de synthèse protéique.

CHAPITRE III

ETIOPATHOGENIE DES ANEMIES A PARTICIPATION PROTEIPRIVE

Ce sont des anémies dyshématopoïétiques par trouble de maturation des érythrocytes que de nombreux auteurs ont désignées du terme de « gastroentérogènes » à cause du rôle prépondérant du tube digestif dans leur genèse.

I. — ANÉMIES PAR DÉFAUT D'APPORT EXOGENE

Nous n'insisterons pas ici sur ce chapitre qui sera repris ultérieurement.

Il convient cependant de noter que, si l'expérimentation a permis d'obtenir des carences assez pures en l'un ou l'autre des éléments nécessaires à la synthèse hémoglobinique, il n'en est pas de même en clinique humaine où les déficiences sont souvent associées (carence martiale, vitaminique, protéique). Certaines carences par régime insuffisant peuvent d'ailleurs rester inapparentes et ne se révéler qu'à l'occasion d'autres circonstances étiologiques, surtout chez les enfants. Dans le cadre de ces anémies par manque d'apport exogène, nous pourrions faire entrer :

1) L'ANEMIE DECRITE PAR LUCY WILLS

L'anémie que Lucy WILLS a décrite aux Indes chez des femmes soumises à de très grandes restrictions alimentaires et qui a pu être reproduite chez le singe en le soumettant au même régime. Cette anémie est considérée comme due à une carence totale en protides et en vitamines du groupe B ; elle est hyperchrome, tantôt macrocytique et mégaloblastique, tantôt normocytaire.

2) L'ANEMIE DE FAMINE

Elle est relativement rare et paraît être la conséquence d'une double carence : protidique d'une part (surtout en protéines animales) et en vitamines ou fer d'autre part, mais jamais en facteur antianémique. La dernière guerre a permis la constatation d'un assez grand nombre de ces états hémopathiques qui ont été décrits aussi bien dans les camps de concentration et chez les prisonniers que dans les populations civiles.

Tous les auteurs accordent une place prépondérante à la carence en viande, le manque de lipides paraissant plus accessoire (MARCHAL, A. LUMIÈRE, SUREAU, ANDRÉ) avec crise réticulocytaire lors de l'ingestion de beefsteack (TARA, POUMAILLOUX, BOURRET et PICARD). Ce sont des anémies modérées fréquemment normochromes ou hyperchromes avec leucopénie et neutropénie, et assez souvent macrocytose.

D'ailleurs, suivant les pays, prédomineront ou la carence martiale ou la carence protéique. Les auteurs anglais DONALSON, DAVIDSON, observent surtout des anémies hypochromes qu'ils qualifient de ferriprives, alors qu'en France les cas rapportés semblent plutôt en rapport avec un manque de protéines.

Ces anémies pourront se voir également en temps de paix dans les populations pauvres et sous-alimentées, ainsi que par suite d'erreurs diététiques.

3) L'ANEMIE DU KWASHIORKOR

Ici, c'est la carence protéique, et plus spécialement en protéines animales, qui constitue le fait dominant et indiscutable, associé souvent, en plus, à un déficit calorique global.

Elle se voit chez les enfants au moment du sevrage, mais pourra également se trouver, dans certaines conditions, chez les adultes dans ces régions où les sources de protéines animales sont un luxe.

Il s'agit en général d'une anémie légère du type normochrome normocytique (80 % des cas publiés par ALTMANN et MURRAY, TROWELL, STRANSKY et DANIS-LAWAS), mais le pourcentage d'hémoglobine atteint rarement la normale. Lorsque l'anémie s'aggrave, elle aura alors tendance à être macrocytique et hyperchrome, ce qui la distinguera de l'anémie par ankylostomose, fréquente dans ces pays où, elle, est hypochrome.

4) L'ANEMIE NUTRITIONNELLE DU VIEILLARD

A côté d'anémies hypochromes ferriprives liées le plus souvent à de petites hémorragies chroniques, il existe chez les vieillards une

anémie nutritionnelle. Ceux-ci, en effet, éliminent fréquemment de leur alimentation, d'une part les viandes (mets coûteux nécessitant une longue mastication et considérés comme générateur d'athérosclérose), d'autre part les œufs et le lait, en raison de petits troubles hépatiques, leur préférant une nourriture essentiellement hydrocarbonée. De plus, la valeur fonctionnelle de leurs sécrétions digestives est souvent diminuée, entraînant une mauvaise digestion des aliments azotés, ce qui s'ajoute à la malnutrition. Ce sont en général des anémies hypochromes en raison peut-être de l'association d'une légère carence martiale.

5) L'ANEMIE DE GLANZMANN

Dans sa forme macroblastique, elle est sous la dépendance d'une restriction trop prolongée en protéines animales.

II. — ANÉMIES PAR DÉFAUT D'ABSORPTION

Dans cette catégorie, entre tout d'abord :

1) L'ANEMIE DE BIERMER ET L'ANEMIE PARABIERMERIENNE PAR CARENCE FOLIQUE

que nous n'étudierons pas ici car elles sortent du cadre de notre sujet, bien qu'il y ait vraisemblablement des interactions entre le métabolisme protidique et ces vitamines.

2) LES ANEMIES PAR TROUBLES D'ABSORPTION PROPREMENT DITS

— Tout d'abord, les anémies des gastrectomies, des fistules, résections, anastomoses intestinales et gastro-intestinales qui entraînent des troubles d'absorption voisins de ceux de la sprue, véritables sprues chirurgicales. Anémies généralement de type normo ou hypochrome, souvent macrocytaires, sauf celles purement ferriprives ou biermériennes, d'ailleurs exceptionnelles.

— A ce chapitre se rattachent les anémies de la sprue essentielle et des stéatorrhées dont le mécanisme est assez complexe, car à la carence protéique s'ajoutent des carences : lipidiques, vitaminiques du groupe B et en éléments minéraux.

III. — ANÉMIES PAR VICIATIONS MÉTABOLIQUES

1) LES ANEMIES DES DYSFONCTIONNEMENTS HEPATIQUES

Catégorie très vaste car elle comprend des anémies par hémorragie, par carence folique et d'autres pour lesquelles on ne peut invoquer ces mécanismes et qui sont encore mal connues.

Les anémies des cirrhoses sont presque toujours macrocytaires et le plus souvent hyperchromes.

Il y a peut être un rôle important joué par la carence en méthionine, celle-ci, en plus de son influence sur l'affection hépatique, étant indispensable à la synthèse hémoglobinique. D'autre part, une hyperhémolyse a été trouvée par plusieurs auteurs (JANDL, FAUVERT et coll.) au cours des cirrhoses : soit qu'il y ait un facteur hémolytique, soit qu'il y ait production de globules rouges de mauvaise qualité. De plus, le foie joue un rôle primordial dans le métabolisme des protéines et ses dysfonctionnements s'accompagnent de troubles qui se traduisent biologiquement par la baisse de l'albumine sérique avec inversion du rapport sérines/globulines.

2) LES ANEMIES PAR CARENCE EN METHIONINE

Avec arrêt de la synthèse de la thymine, la méthionine étant l'un des agents de la transformation de l'uracile en thymine, comme l'ont montré les travaux de GAJDOS et coll., de GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER. La méthionine intervient d'une part comme aminoacide indispensable à l'érythropoïèse (synthèse de la globine, rôle enzymatique), d'autre part comme hépatoprotecteur. Ainsi des observations d'anémies macrocytaires, parfois même mégalo-blastiques, ne réagissant pas à la vitamine B₁₂ mais guérissant par la seule méthionine, ont été publiées (GAJDOS, CHEVALLIER, ASCHKENASY, FAURE et TREMBLAY, CAMELIN, etc.) et observées par le Professeur CROIZAT et le Docteur REVOL.

3) LES ANEMIES DE LA GROSSESSE

Par ordre de fréquence, viennent en tête les anémies ferriprives, puis celles par carence en acide folique, vitamine B₁₂, et enfin en protéines, celles-ci non par manque d'apport en général mais par besoin accru du fait des processus intense de synthèse du fœtus. La carence

d'apport ne joue que dans les cas de malnutrition, comme dans l'anémie de Lucy WILLS aux Indes, les cas de grossesses répétées dans les pays sous-alimentés et certains cas de vomissements incoercibles.

4) LES ANEMIES INFECTIEUSES

Certaines maladies infectieuses s'accompagnent d'anémie en général modérée, normochrome et microcytaire, en dehors de celles consécutives à des hémorragies. L'hémoglobine et la C.C.H.M. ne sont que peu abaissées, la moelle est à tendance hypoplastique (REVOL).

La microcytose fréquente, la sidérémie abaissée et l'hyposidéroblastose médullaire tendent à faire adopter un mécanisme sidéropénique souvent valable. Cependant la plupart du temps les réserves de fer sont normales, la courbe d'hypersidérémie provoquée plate et le traitement martial inefficace (HEMMELEER). Le fer est bloqué dans les réserves et n'est pas utilisé, ce qui a pu être suivi par du fer marqué (BALFOUR). Ainsi, il y a certainement interférence d'une carence protéique associée due à l'état catabolique « d'agression » avec modification du bilan azoté que l'on note dans certaines affections aiguës (DOBERSKY). C'est la réaction d'alarme de Selye observée également après choc opératoire, jeûne, etc. TRÉMOLIÈRES et PÉQUIGNOT trouvent au cours de maladies infectieuses, pour des taux d'azote ingérée de 7 à 8 g par vingt-quatre heures, des pertes azotées totales de 100 à 200 g fréquentes, le bilan azoté journalier étant négatif.

5) LES ANEMIES ENDOCRINIENNES

Elles se voient essentiellement au cours de l'hypothyroïdie et également de l'insuffisance hypophysaire ; elles sont atypiques, hypochromes ou normochromes, macrocytaires ou normocytaires, et nous les étudierons ultérieurement.

6) LES ANEMIES DES NEPHROSES LIPOIDIQUES

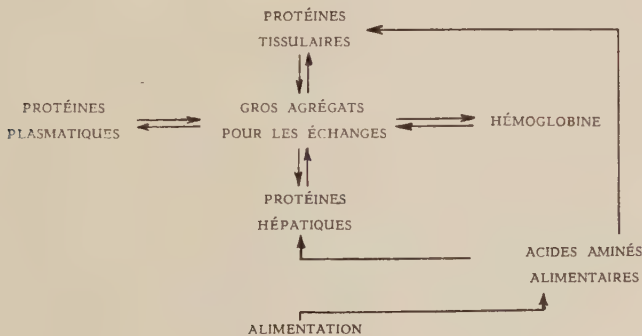
CHAPITRE IV

L'ANEMIE PROTEIPRIVE EXPERIMENTALE

ANÉMIES EXPÉRIMENTALES

FIESSINGER et Mlle GOTHIE, dès 1934, obtiennent une anémie en créant des pertes protéiques par ponctions cardiaques quotidiennes de quantités importantes de sang, dont ils ne réinjectent que les globules dans du sérum artificiel ; anémie qui s'accompagne de réticulocytose, normoblastose et anisocytose avec une moelle très érythroblastique et myélocytique. La protidémie est basse, pouvant atteindre en quinze jours des taux de 33 g pour 1.000, et ces auteurs pensent que l'hypoglobulie est secondaire à cette hypoprotidémie.

WHIPPLE et ses collaborateurs voient qu'un apport restreint de protéines aboutit chez le chien à une insuffisance de production hémoglobinique, même si l'apport en fer est suffisant, et qu'au bout de quatre-vingts jours, 22 % de l'azote manquant dans le sang circulant sont d'origine hémoglobinique. WHIPPLE affirme l'existence d'un équilibre dynamique entre les protéines du plasma et celles des globules rouges, et que la carence protéique retentit sur la synthèse de l'hémoglobine au même titre que sur celle des protéines tissulaires ; cette anémie est curable par la réparation de l'hypoprotidémie. Pour WHIPPLE, il y aurait :



ASCHKENASY, avec de nombreuses expérimentations, apporte une contribution importante à la précision de l'anémie protéoprive. Il met en évidence à plusieurs reprises, chez le rat, l'action anémiant de l'inanition protéique avec diminution constante du taux de l'hémoglobine dès le vingt et unième jour et microcytose. L'hypochromie, fait essentiel de la déglobulisation, est souvent peu prononcée et tardive (à la phase terminale), peut-être du fait de la durée relativement brève de la carence. Ces phénomènes sont plus marqués chez le jeune rat (malgré l'augmentation physiologique de l'érythropoïèse sous l'influence de la croissance), ou chez l'animal sans réserves protéiques suffisantes. La carence complète donne par contre, en plus de la chute de l'hémoglobine, une réduction constante du taux érythrocytaire.

Cette anémie microcytique hypochrome évolue soit progressivement, soit par périodes d'aggravation alternant avec des phases d'amélioration, et quand elle ne survient qu'au voisinage de la mort, elle est alors normo ou hyperchrome avec de fortes altérations globulaires.

C'est une anémie régénérative avec une réaction médullaire érythroblastique : il y a une augmentation de la richesse cellulaire de la moelle avec normoblastose qui existe même si l'anémie est peu prononcée. Il y a production de globules rouges immatures tels que des érythrocytes et réticulocytes qui seront plus fragiles ; cette fragilité existe avant même la chute notable du nombre des globules rouges.

Cet auteur met en évidence également une hypoprotéïnémie portant plus spécialement sur la sérum-albumine, ce qui sera d'ailleurs retrouvé en clinique, la réduction de celle-ci étant plus précoce que celle de l'hémoglobine et pouvant atteindre 50 % au bout de soixante jours de régime sans protéines.

ORTEN et ORTEN, à la même époque, produisent également chez des rats une anémie hypochrome avec hypoprotéïnémie par régime carencé en protéines.

DUMAZERT et VERMEULEN, en 1947, obtiennent par contre chez 150 rats non pas une anémie hypochrome, mais hyperchrome intense qui se réparera par adjonction au régime de 15 % de caséine dévitaminée (pour éliminer les traces de facteur extrinsèque) ; mais ceci ne se produit pas ni l'inanition a été maintenue trop longtemps.

Ils invoquent, pour expliquer les discordances de leurs résultats avec ceux d'ASCHKENASY, le fait que celui-ci saccharifie l'amidon par un extrait concentré de malt qui contient du facteur extrinsèque et des vitamines du groupe B.

NIZET obtient chez le chien carencé en protéines, une anémie de même caractère que celle décrite par ASCHKENASY. D'autre part, la déglobulisation doit souvent être plus importante qu'elle ne l'apparaît, car la carence en protéines entraîne une réduction de la masse sanguine totale, comme l'ont montré METCOFF et ses collaborateurs.

Plus récemment, CACHERA, LAMOTTE et DUBRISAY obtiennent chez huit chiens, par dénutrition azotée, une réduction à peu près constante du volume globulaire total et plasmatique également si la carence est prolongée, ainsi qu'une chute de l'albumine sérique avec inversion du rapport S.A./S.G., les réductions volumétriques ne semblant pas parallèles à celles des protéines. *Mais ils notent par contre une proportionnalité entre les chutes de l'albumine et de l'hémoglobine, pouvant se mettre approximativement en équation, celle-ci étant analogue à celle qu'ils avaient trouvée en clinique chez des dénutris. De plus, cette proportionnalité se maintient, qu'ils pratiquent des soustractions électives d'albumine ou d'hémoglobine.*

P. MÉTAIS, en 1957, étudie la teneur en acides nucléiques de la moelle osseuse et du sang au cours du jeûne et note que, s'il est total, on a en huit jours une chute importante des acides nucléiques de la moelle avec perturbation de la maturation cellulaire, ainsi qu'une diminution des protéines sanguines.

RÉPARATION DE L'ANÉMIE PROTÉIPRIVE

ASCHKENASY observe une crise réticulocytaire vers le cinquième jour du régime de réparation avec décharge normoblastique et poussée leucocytaire suivie d'une phase critique, sans doute par épuisement vitaminique. Le taux optimum de caséine pour réparer l'anémie est environ de 30 %.

HAHN et WHIPPLE indiquent que le retour à un taux normal d'hémoglobine chez le chien rendu anémique par des saignées, est d'autant plus rapide que le régime est plus riche en protéines, et c'est la réfection de l'anémie qui l'emporte sur celle des protéines plasmatiques.

Pour MÉTAIS, la réparation par un régime équilibré après le jeûne protéique se voit tout d'abord sur l'acide désoxyribonucléique qui augmente ; puis la multiplication cellulaire redevient normale après deux semaines et ce n'est qu'au bout de trois semaines que la teneur en acide ribonucléique de la moelle se normalise, ce qui explique la

persistance des troubles globulaires quelque temps après la fin du régime carencé.

FIESSINGER et Mlle GOTHIE, ASCHKENASY et ASCHKENASY-LELU ont montré que l'opothérapie hépatique associée au régime accélère cette réparation de l'anémie protéoprive, alors que seule elle est inefficace, elle favorise sans doute l'anabolisme protéique.

CHAPITRE V

ANEMIES PAR APPORT PROTEIQUE INSUFFISANT

I. — CHEZ L'ENFANT

LE KWASHIORKOR

Le Kwashiorkor est l'une des plus graves et des plus répandues des affections nutritionnelles, bien que souvent peu connu des médecins dans nos régions, et il est considéré actuellement comme relevant presque en totalité de la carence en protéines.

Il a été décrit dès 1920 sous différents noms : « malignant malnutrition, dystrophie œdémateuse nutritionnelle, dystrophie des farineux, œdème de carence, pellagre infantile », etc., et il existe à l'état de véritable endémie en Asie, Afrique et Amérique centrale, ainsi que lors des famines, guerres, sièges dans d'autres pays normalement à l'abri, et dans lesquels on ne rencontre que des cas isolés dus à des fautes diététiques. De nombreux auteurs l'ont étudié et, après la guerre, l'O.M.S. et le F.A.O. se sont penchés sur ces problèmes de malnutrition.

La carence protidique est objectivée par l'alimentation très pauvre en protéines avec régime quasi exclusif en hydrates de carbone et en graisses (BERGERET), auquel s'ajoute un déficit calorique global. Le nourrisson nourri au sein doit recevoir un peu plus d'un gramme de protéines par kilo de poids et l'on considère que pour l'enfant la ration doit être de 50 g par jour. On doit passer du lait maternel à une alimentation riche en protéines qui, dans les cas favorables, est constituée par le lait de vache et, si celui-ci est retranché, on sait depuis longtemps que l'enfant en souffrira. Or, on a pu trouver en Amérique centrale des chiffres inférieurs à 10 g de protéines par jour chez des enfants de deux à quatre ans (AUTRET et BEHAR) et bien souvent, dans ces pays sous développés, le rapport calories protidiques/calories totales est inférieur à 8 % (PILLE).

Selon que le déficit protidique sera ou non accompagné d'un déficit quantitatif alimentaire global, la dénutrition sera ou non associée à la malnutrition. La valeur alimentaire en protéines d'un aliment sera fonction de sa constitution en acides aminés et autres substances, et du degré de concentration des protéines dans celui-ci (VEGHELYI).

Les protéines animales ne sont sans doute pas indispensables si l'apport en protéines végétales est suffisant. Ainsi cette affection frappe le plus souvent vers la fin de l'allaitement, au moment du sevrage, celui-ci étant souvent très précoce (deuxième grossesse de la mère, tarissement du lait), et l'âge moyen varie entre six mois et deux ans (DELON), un intervalle de bonne alimentation pouvant d'ailleurs éviter ou retarder l'apparition de ces symptômes ; au contraire, un incident (maladie infectieuse, diarrhée) pourra extérioriser un Kwashiorkor mineur ou fruste, ou latent dans la presque totalité de certains groupes humains. Au cours du siège de Budapest, un syndrome analogue a été observé chez 109 enfants avec régime calorique suffisant mais carencé en protéines, ainsi que l'action révélatrice d'une maladie infectieuse (VEGHELYI).

La clinique du Kwashiorkor a été bien décrite par BROCK et AUTRET, et nous ne ferons que la résumer ici. Elle comprend l'association d'un retard de croissance avec perte de poids, d'un syndrome digestif avec diarrhée, anorexie (troubles qui réduisent encore l'efficacité des quelques protéines ingérées), de lésions de la peau et des phanères, d'œdèmes mous, indolores, prédominant à la partie inférieure du corps, et d'une hépatomégalie très fréquente, avec tests hépatiques perturbés et stéatose à la ponction-biopsie. La mortalité est très élevée en l'absence de traitement ou si celui-ci est tardif.

Le syndrome biologique comprend : une lipémie et une glycémie normales et une diminution constante des protéines circulantes avec inversion du rapport S./G., la protidémie étant généralement comprise entre 45 et 60 g pour 1.000, parfois moins, et la chute portant électivement sur l'albumine (SARROUY et RAFFI, ACHARD et BENJAMIN, DELON, ALTMANN, VEGHELYI, DAVIN, PILLE...); le dernier de ces auteurs trouve même sur 300 cas un taux moyen de protéines de 42 g pour 1.000 avec 13,7 % d'albumines. La gravité de la maladie semble en rapport avec la chute protéique. Le bilan azoté est négatif (NGUYEN LAN DINH) et l'urée sanguine diminuée (DELON, TROWELL), ainsi que l'azote urinaire (JAYASEKERA).

Ce syndrome de carence protéique retentit inévitablement sur l'érythropoïèse, l'enfant étant beaucoup plus sensible aux perturbations des différents facteurs nécessaires à son hématopoïèse (Cl. Mou-

RIQUAND) et la dénutrition s'attaquant aussi bien à l'azote sanguin qu'à l'azote tissulaire.

Ainsi, le Kwashiorkor s'accompagne d'une *anémie constante* plus ou moins accentuée, normocytaire et normochrome (DEAN et SCHWARTZ) avec tendance à la macrocytose si elle s'aggrave (TROWELL, DAVIES et DEAN), macrocytose qui serait due pour certains aux troubles hépatiques surajoutés. Cette anémie normochrome normocytaire est trouvée également dans 80 % des cas par ALTMANN et MURRAY, TROWELL. Il y a souvent une tendance macroblastique médullaire (six fois sur sept pour ALTMANN et coll. qui l'attribuent à un manque de tryptophane) et une diminution du rapport érythroblastes/granulocytes (LAMBRECHT et HOLEMANS).

Du point de vue anatomo-pathologique, il faut noter la stéatose hépatique que l'on retrouvera dans d'autres syndromes carentiels, ainsi que des modifications de la muqueuse intestinale et du pancréas, qui présente des lésions caractéristiques (VEGHELYI).

Le traitement confirme bien l'origine protéique de tous les troubles : ainsi, si la vitaminothérapie ne donne aucun résultat, les protéines sous toutes leurs formes guérissent le syndrome clinique et normalisent la protidémie avec remontée du taux de l'albumine et régularisation de la numération globulaire.

On peut rapprocher du Kwashiorkor certains troubles observés chez des nourrissons de nos pays après suppression du lait ou dysalimentation, qu'elle soit primitive ou secondaire à des troubles digestifs. CHEDID, TABET et leurs collaborateurs rapportent deux observations d'enfants avec alimentation désordonnée et diarrhée qui présentent une anémie avec hypoprotidémie. FANCONI et PRADERS en décrivent également quelques cas, et dans l'observation d'hypoprotéïnémie idiopathique de DEBRÉ et ses collaborateurs, on peut aussi noter une anémie modérée.

Nous apportons ici un cas assez typique de cette affection.

• OBS. N° 1 (*) : Dup... Jacqueline, un an (n° 3.320)

Enfant entrant dans le service le 16 octobre 1955 avec un eczéma généralisé infecté (deux poussées antérieures à six et huit mois), une ascite ayant débuté il y a quinze jours et régressé sous l'influence de protéolysat, des œdèmes des membres inférieurs et une oligurie. Protéines totales : 32 g/l ; sérines : 16 g/l ; globulines : 16 g/l avec augmentation des α_2 et diminution des albumines à l'électrophorèse.

(*) Service du Professeur BERNHEIM.

19 octobre 1955 :

— G.R. : 4.060.000 — Hb : 70 % — V.G. : 0,86.

On note que l'enfant ne recevait que des bouillies à l'eau et des bouillons de légumes et était privée de lait et de viande depuis trois mois.

Le Docteur FRANÇOIS la considère comme une grande carencée en protéines (celles-ci sont descendues jusqu'à 25 g/l), syndrome voisin du Kwashiorkor, et la met au traitement : plasma en perfusions (200 cm³) et 8 g de protéines par kg et par jour. Les œdèmes se résorbent, les lésions cutané-muqueuses régressent sous l'influence du traitement.

24 octobre 1955 :

— G.R. : 3.100.000 — Hb 70 % — V.G. : 1,12.

29 octobre 1955 :

Protéines totales : 57 g/l.

5 novembre 1955 :

Tests hépatiques légèrement perturbés.

Un mois après le début du traitement l'enfant repart chez elle presque guérie.

II. — CHEZ L'ADULTE

Il s'agit souvent d'une sous-nutrition compliquée de malnutrition protéique qui se voit à l'état presque permanent dans certains pays où l'alimentation est exclusivement hydrocarbonée, ou dans les régions surpeuplées avec faible pouvoir d'achat faisant éliminer les aliments protéiques en général les plus coûteux (anémies carencielles décrites en Asie par NORMET, avec taux globulaire autour de 2.500.000 et 50 % d'hémoglobine). Dans nos pays, les cas sont plus rares : anémies liées au jeûne prolongé ou à une alimentation pauvre en azote et la guérison surviendra rapidement lorsque le sujet sera soumis à un régime riche et varié.

BOIVIN, HARTMANN et FAUVERT rapportent trois observations d'anémie identique à celle qui survient après gastrectomie, à la suite d'une sous-alimentation ; FIESSINGER, TIFFENEAU et TRÉMOLIÈRES citent le cas d'une malade se nourrissant exclusivement de pain et de légumes depuis trois mois, qui a présenté, outre un amaigrissement, une anémie à 1.460.000 avec hémoglobine à 35 % accompagnée d'une hypoprotidémie portant surtout sur l'albumine (28,2 g pour 1.000), ainsi que deux autres cas d'anémies et hypoprotidémie avec chute élective de l'albumine.

La dernière guerre a permis la constatation d'un grand nombre d'états hématopoïétiques liés aux restrictions et de nombreux auteurs ont observé des anémies.

Chez des prisonniers aux Indes, de nombreux cas d'anémies macrocytaires ont été constatées à la suite de privation de viande (AKROYD et COPELAND, WALTERS, JONES).

Au Congrès sur la pathologie des déportés, il a été rapporté également des cas d'anémie modérée, normochrome ou hyperchrome, avec anisocytose et macrocytose, ne guérissant que par la diététique et non par une thérapeutique à base de fer, extraits hépatiques et vitamines (DVORJETSKI); à ce même Congrès, il a été démontré que la carence de déportation porte électivement sur les protides avec diminution de la protidémie (surtout de l'albumine), mais aussi sur les glucides, lipides, minéraux et vitamines, et, qu'à ces troubles, s'ajoutent des déficiences glandulaires (par manque de protéines pour synthétiser les hormones) (Charles RICHET et GILBERT-DREYFUS).

En temps de guerre, on a relevé, chez des détenus dont l'alimentation était restreinte, une véritable maladie de famine avec œdèmes, troubles digestifs, anémie et hypoprotidémie, l'anémie d'ailleurs discrète étant présente dans 10 cas sur 10 avec hyperchromie, et l'albumine diminuée dans 100 % des cas, avec inversion du rapport S./G., les globulines furent trouvées normales ou augmentées, de même que le fer sérique (SIMONART).

Une enquête sur l'état de nutrition des populations pendant la guerre a révélé en France, et surtout à Marseille (où le régime alimentaire journalier était en général autour de 1.500 calories avec 15 à 20 g de protéines animales), une diminution nette du taux des hématies et de l'hémoglobine avec chute de poids chez l'adulte et déficit de la croissance chez les enfants, le taux des protides sanguins n'étant que peu abaissé (CHEVALLIER et TRÉMOLIÈRES). Au centre des donneurs de sang, l'évolution de cette hypoglobulie a pu être suivie : en effet, en 1940, il y avait environ 100 % de taux de globules rouges à 5 millions contre 41,8 % en 1942 avec 47 % de taux compris entre 4 millions et 4.500.000, et le taux d'hémoglobine était le plus souvent inférieur à 85 % (SUREAU et ANDRÉ). Une statistique semblable a été établie à la consultation des maladies anaphylactiques qui passe de 108 anémies pour 1.000 en 1932, à 150 en 1942, 306 en 1943 et la moitié des consultants est anémique en 1944 (A. LUMIÈRE). POUMAILLOUX signale la fréquence de l'anémie par carence alimentaire protéique en 1942 chez les femmes des villes. Cinquante cas d'anémie avec leucopénie par carence en viande ont été décrits, ces anémies sont le plus souvent normochromes, sauf lorsqu'elles sont intenses, elles sont alors hyperchromes avec poïkilocytose et anisocytose, tous les autres examens de la crase sanguine étant normaux (MARCHAL, ROUAULT et DEPRÉ). Le myélogramme est trouvé hypoplasique dans plus de la moitié des cas (3/5^e pour MARCHAL et coll.)

avec parfois même aplasie, ce qui prouve bien l'action directe de la carence protéique sur la moelle, et, l'hydrémie sérique, parfois invoquée, pour expliquer cette anémie, n'a, si elle existe, qu'un rôle très minime. Le bilan azoté est négatif et la masse azotée résiduelle diminuée (PILLE) avec baisse des protéines circulantes, l'hypercatabolisme azoté étant en outre favorisé par la néoglycogénèse (Ch. RICHET) et l'utilisation des protéines après épuisement des graisses pour couvrir le déficit calorique du métabolisme, ce qui s'ajoute encore à l'insuffisance d'apport. Une carence en vitamine B₁ est d'autre part souvent surajoutée (SIMONART), nuisant à la résorption correcte des protéines. La baisse des protéines sériques avec chute élective des albumines et inversion de S./G. est retrouvée par presque tous les auteurs et beaucoup notent également une diminution de l'urée sanguine et urinaire ; de plus, la stéatose hépatique a été observée à chaque fois que l'on a pratiqué une ponction ou une vérification anatomique.

Pour la réparation de cette anémie, une alimentation riche en protéines donne d'excellents résultats (guérison en vingt à trente jours pour MARCHAL et coll.) avec poussée réticulocytaire légère.

Ainsi, il est indiscutable que l'anémie de ces syndromes soit liée à une carence protéique ; cependant, avant d'évoquer chez l'adulte en temps normal une anémie par déséquilibre alimentaire, il faudra éliminer pratiquement toutes les autres étiologies, sauf dans de rares cas où ce facteur est évident.

• OBS. N° 2 : *Mme Ros...*, quarante-neuf ans (n° 15.541)

Malade aux conditions de vie déplorables, maigre, pâle, aux conjonctives décolorées ; pas de troubles digestifs ni syndrome neuro-anémique.

18 mars 1959 :

— G.R. : 3.250.000	— Protéines totales : 60 g/l
— H.B. : 68 %, 10,88	Sérines : 26,4 g/l
— V.G. : 1,04	Globulines : 33,6 g/l
— Hte : 32 %	— Electrophorèse : chute de l'albumine et augmentation des α_2 et des γ -globulines
— CCHM : 34 %	
— V.M. : 100 μ^3	
— Fer sérique : 76 γ	
Réaction de Weber négative	

Anémie carentielle et sidéropénique se corrigeant par extraits de foie et régime.

• OBS. N° 3 : *Reg... Claudette*, vingt-sept ans (n° 11.008)

Malade rentrée à Champnet pour une histoire psychiatrique avec amyotrophie très importante des jambes, escarres, température à 38°-39°.

31 août 1955 :

— Protéines totales : 60 g/l	— G.R. : 2.650.000
Sérines : 23 g/l	— Hb : 55 %
Globulines : 37 g/l	— V.G. : 1,03
	— Hte : 27 %

A l'électrophorèse : tracé de dénutrition aiguë avec augmentation importante des α_1 et α_2 -globulines et chute de l'albumine.

Traitement : aminoacides par voie parentérale, suralimentation, antibiotiques, sérum physiologique, somatotrophine 10 unités, Bécozyme forte I.M., Aviron, Acétostrandryl, Foldine, Largactil, Phénergan I.M.

27 septembre 1955 :

— Hématocrite : 19 %
— Protéines totales : 52 g/l — Alb. : 24 g/l — Glob. : 28 g/l

Electrophorèse toujours très pathologique faisant redouter une évolution vers l'amyloïdose.

7 octobre 1955 :

— G.R. : 2.300.000 — Hb : 47 % — V.G. : 1

Docteur MAITREPIERRE : l'amélioration obtenue du point de vue des protéines et des ions par traitement intraveineux a correspondu à une amélioration de l'état des escarres sans modification du psychisme, du comportement et de la courbe de température. L'abandon de cette alimentation parentérale a entraîné à deux reprises une rechute rapide.

17 octobre 1955 :

Décès.

• OBS. N° 4 : *Bru... Gustave, cinquante-sept ans* (n° 14.055)

Malade qui, depuis un panaris il y a un an, a présenté toute une série d'épisodes infectieux et qui se présente actuellement comme un cachectique, anorexique et diarrhéique, dans un état d'asthénie intense, et porteur d'un gros foie et d'œdèmes, sans albuminurie.

5 février 1958 :

— G.R. : 3.310.000
— Hb : 62 %
— V.G. : 0,93
— Moelle pauvre
— Tests hépatiques légèrement positifs

18 février 1958 :

Docteur REVOL : le malade a un gros foie et on en vient au diagnostic essentiel de cirrhose avec hypoalbuminémie très importante.

— Protéines totales : 47 g/l — Alb. : 20 g/l — Glob. : 27 g/l

Diminution des albumines à l'électrophorèse.

Traitement : protéinothérapie, extraits de foie, novurit.

31 mars 1958 :

Protéines totales et électrophorèse inchangées.

21 mai 1958 :

Part avec une légère amélioration de l'état général ; la diarrhée a été guérie par le Bismuth. Les examens sont négatifs ; poids 44 kg.

17 février 1959 :

Nouveau séjour : œdèmes des membres inférieurs ; poids 47 kg.

18 février 1959 :

— G.R. : 3.500.000

— Protéines totales : 56 g/l

— Hb : 68 %

Diminution de l'albumine et

— V.G. : 0,97

augmentation des α_1 et α_2

— Moelle pauvre

4 mars 1959 :

Docteur DHERS : le malade est en meilleur état qu'en 1958 ; cachexie avec fonte musculaire, foie débordant à peine, diarrhée intermittente. On diagnostique une tuberculose pulmonaire, passe au Perron.

Dans ces trois cas, l'anémie normochrome coïncide avec un état cachectique et des protéines (spécialement des albumines) fortement diminuées.

III. — CHEZ LE VIEILLARD

Il existe indiscutablement chez le vieillard une anémie protéi-prive à côté des anémies ferriprives, cancéreuses, hémorragiques, aplastiques et biernériennes, car il élimine bien souvent de son régime les œufs, en raison de petits troubles hépatiques, et surtout la viande, aliment coûteux, difficile à mastiquer et considéré comme générateur d'athérosclérose. Alors que la ration alimentaire du vieillard doit être de 70 à 90 g de protéines par jour, elle est en réalité bien souvent inférieure avec déséquilibre en faveur des glucides, et il ne reste parfois comme protides alimentaires qu'un peu de lait, ce qui ne suffit pas à assurer un état hématologique normal, la moelle hématopoïétique du vieillard ayant déjà tendance à une diminution d'activité au profit de la moelle blanche lipidique.

Ainsi, le syndrome de dénutrition chez les personnes âgées est fréquent et leur anémie se superpose aux anémies nutritionnelles : en effet, par simple régime hyperazoté, on assiste à une reprise de poids, de vigueur physique et intellectuelle, et à une correction de l'anémie (GOUNELLE). Cette anémie a été principalement notée chez des vieillards aux revenus faibles, vivant seuls, la carence protéique étant chez eux prédominante (BOVIS, GOUNELLE).

Il faut noter que chez le vieillard normal il existe un certain degré d'hémoconcentration (MATTIOLI, DESTREM), expliquant que le taux des protéines totales reste assez élevé jusqu'à soixante-quatorze ans (les chiffres de l'albuminémie étant cependant même à ce moment légèrement inférieurs à ceux de l'adulte). Après soixante-quinze ans, il y a une chute progressive du taux des protéines totales, albumine et hémoglobine malgré cette hémoconcentration. Ainsi plusieurs auteurs, au cours de statistiques chez des personnes âgées sans troubles pathologiques, trouvent un pourcentage assez élevé de petites anémies avec légère macrocytose (MILLET, SHAPLEIGH et coll., WILLIAMSON et ETS, GINGOLD et coll.) et diminution de la protidémie (BOCK) portant surtout sur l'albumine qui est presque constamment abaissée (87,49 % des cas pour GINGOLD), les globulines étant normales ou augmentées. Mlle DELOCHE, dans sa thèse, sur 108 vieillards normaux, note 23 cas d'anémie (avec 3.260.000 G.R. au minimum), anémies normochromes ou faiblement hypochromes, le plus souvent légèrement macrocytaires, avec un fer sérique augmenté ou diminué suivant les cas, malheureusement les protéines ont été rarement dosées.

Ainsi, même le vieillard normal, sans dénutrition, semble avoir tendance à des troubles du métabolisme protidique et à une anémie modérée, peut-être en relation avec ceux-ci.

• OBS. N° 5 : *Las... Benoitte, soixante-quinze ans* (n° 10.795)

Malade cachectique chez qui l'examen clinique est négatif.

— G.R. : 3.700.000

— Hb : 80 %

— V.G. : 1,08

— Protéines totales : 60 g/l

Décédée.

• OBS. N° 6 : *Deb... Louise, quatre-vingt-dix ans* (n° 12.878)

Misère physiologique.

— G.R. : 4.300.000

— Hb : 88 %

— Protéines totales : 50 g/l

• OBS. N° 7 : *Dia... Marie, soixante-huit ans* (n° 12.846)

19 février 1957 :

Malade guérie d'une brûlure au troisième degré qui entre dans le service pour bilan humoral et masse sanguine. Œdèmes des membres inférieurs non expliqués par

l'état cardiaque ou rénal et pour lesquels on se pose la question de l'hypoprotéinémie car la malade s'alimente très peu et a été infectée.

- G.R. : 3.480.000
- Hte : 35 %
- Hb : 70 %, 11,20 g
- CCHM : 32 %
- V.G. : 1,52
- V.M. : 102 μ^3
- Protéines totales : 46 g/l
- Fer sérique : 60 γ

Plasmathérapie et protéinothérapie, antibiotiques et Cortancyl.

A l'électrophorèse : diminution des albumines et augmentation des globulines.

Courbe de Price Jones macrocytaire.

25 avril 1957 :

- Protéines totales : 53 g/l

• OBS. N° 8 : *Coi... Marie-Eugénie, quatre-vingt-trois ans*
(n° 14.705)

2 septembre 1958 :

Malade se présentant comme une anémie fébrile avec splénomégalie, hépatomégalie plus discrète (typhoïde et paludisme dans les antécédents) et un amaigrissement de 20 kg.

- G.R. : 3.030.000
- V.M. : 100 μ^3
- Hb : 65 %, 10,40 g
- CCHM : 33 %
- V.G. : 1,08
- Réaction de Weber négative
- Diminution de la vitamine B₁₂ (0,07 m γ) et DL Méthionine sanguine (7 γ)
- Fer sérique : 69 γ

Le traitement par la vitamine B₁₂, antibiotiques, foldine, donne peu de résultats.

On apprend que le malade a réduit son alimentation et a supprimé la viande ; on élimine le Biermer sur l'absence de signes cliniques et un chimisme normal, et la néoplasie digestive sur l'absence de signes digestifs. Le Docteur PELLET évoque l'anémie macrocytaire d'origine carentielle, ce qui est confirmé par l'interrogatoire et la protidémie très basse.

9 septembre 1958 :

- Protéines totales : 35 g/l — Alb. : 18,1 g/l — Glob. : 15,9

Le Docteur REVOL confirme l'anémie macrocytaire carentielle.

Courbe de Price Jones macrocytaire.

23 septembre 1958 :

- Protéines totales : 55 g/l — Alb. : 26,6 — Glob. : 28,4 (avec présence de β_2)

11 octobre 1958 :

- Normalisation : — G.R. : 4.500.000 — Hb : 91 % — V.G. : 1,02

• OBS. N° 9 : *Per... Pierre, cinquante-huit ans* (n° 14.719)

Malade cachectique et très pâle ; membre inférieur gauche rouge, dur et chaud ; mal perforant du bord interne du gros orteil gauche, sans diabète ni signes de

tabès, mais avec légère imprégnation éthylique (plaie accidentelle mal soignée évoluant sur un terrain dénutri).

23 août 1958 :

- Protéines totales : 50 g/l
- G.R. : 2.780.000
- Hb : 57 %
- V.G. : 1,03

Traitement par plasma et antibiotiques, régime riche en protéines et en fer.

20 octobre 1958 :

- G.R. : 3.200.000
- Hb : 60 %
- V.G. : 0,93
- Protéines totales : 62 g/l

5 décembre 1958 :

Amélioration de l'anémie :

- G.R. : 3.520.000
- V.G. : 1
- Hb : 70 %
- Protéines totales : 62 g/l ; électrophorèse : diminution des albumines et augmentation des globulines évoquant la sclérose hépatique.

25 décembre 1958 :

Mort par cachexie.

• OBS. N° 10 : *Han... Emilie, soixante-huit ans* (n° 7.383)

Malade en état de misère physiologique, carencée surtout en viande et en matières grasses. Examen négatif en dehors d'un œdème très net des membres inférieurs. On élimine le Biermer pressenti à l'entrée, mais l'absence de signes digestifs, la langue normale font se demander dans quelle mesure la carence n'a pas contribué à la création d'un syndrome anémique.

25 avril 1952 :

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| — G.R. : 1.170.000 | — V.M. : 153 μ^3 |
| — Hb : 33 %, 5,28 g | — CCHM : 25 % |
| — V.G. : 1,5 | — Hte : 18 % |
| — Chimisme gastrique normal | |

Professeur CROIZAT : anémie pseudo-biermérienne par carence.

Traitement : acide folique, extraits de foie, perfusions, vitamine B₁₂.

6 mai 1952 :

- | | |
|--------------------|--------------------------------|
| — G.R. : 2.250.000 | — Protéines totales : 59,5 g/l |
| — Hb : 45 % | Sérines : 36 g/l |
| — V.G. : 1,02 | Globulines : 23,5 g/l |

14 mai 1952 :

La malade conserve d'importants œdèmes des membres inférieurs ; elle a été mise à l'hyperprotidine à cause de la baisse importante de ses protéines.

7 juin 1952 :

- G.R. : 4.500.000
- Hb : 75 %
- V.G. : 0,83

La malade sort ; les œdèmes ont disparu ; on continue le traitement à la vitamine B₁₂.

Cinq ans après, le 29 mars 1957, la malade revient avec une anémie intense, asthénique, anorexique, en état de confusion mentale et avec des œdèmes. Transfusion d'urgence.

30 mars 1957 :

- | | |
|---|--|
| — G.R. : 1.030.000 | — Protéines totales : 58 g/l avec électrophorèse normale |
| — Hb : 22 %, 5,52 g | — Fer sérique : 229 γ |
| — V.G. : 1,10 | — Myélogramme : 40 % de mégalo- |
| — V.M. : 120 μ^3 | blastes |
| — Hte : 12 % | — Réticulocytes : 0,50 % |
| — Vitamine B ₁₂ : 0,15 m γ /cm ³ | |
| — DL Méthionine : 6 γ | |

Le traitement par érythroton, vitamine B₁₂, foldine, thiobiomine, et secondairement fer, amène une normalisation clinique et hématologique.

• OBS. N° 11 : *Gra... Valentine, soixante-dix-huit ans* (n° 8.435)

2 avril 1953 :

Depuis cinq semaines, à la suite d'une grippe, œdèmes des membres inférieurs et mauvais état général avec amaigrissement.

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| — G.R. : 2.380.000 | — Protéines totales : 58 g/l |
| — Hb : 25 %, 4 g | Sérines : 34,5 g/l |
| — V.G. : 0,54 | Globulines : 23,5 g/l |
| — Hte : 20 % | |
| — CCHM : 20 % | |
| — V.M. : 83 μ^3 | |

15 avril 1953 :

Traitement : tonicardiaques, foldine et perfusions.

21 mai 1953 :

- | | |
|----------------------|---------------------|
| — G.R. : 3.880.000 | — Hte : 36 % |
| — Hb : 68 %, 10,88 g | — CCHM : 30 % |
| — V.G. : 0,83 | — V.M. : 92 μ^3 |

13 juillet 1953 :

Professeur CROIZAT : malade nettement mieux.

- | | |
|--|---------------------|
| — G.R. : 3.890.000 | — Hte : 36 % |
| — Hb : 82 %, 13,12 g | — CCHM : 36 % |
| — V.G. : 1,08 | — V.M. : 94 μ^3 |
| — Protéines totales : 71 g/l — Alb. : 42,5 g/l — Glob. : 28,5 g/l. | |

L'amélioration se poursuit et la malade sort.

• OBS. N° 12 : *Gio... Eugénie, soixante-quinze ans* (n° 11.679)

Malade très amaigrie, asthénique, anorexique, dont l'examen est négatif.

21 mars 1956 :

- G.R. : 4.030.000 — V.M. : $103 \mu^3$
- Hb : 89 %, 14,24 g — CCHM : 33 %
- V.G. : 1,11
- Protéines totales : 58 g/l — Alb. : 18,6 — Glob. : 39,4.
- Electrophorèse : hypoprotidémie avec augmentation des α_2 et γ -globulines, et diminution de l'albumine.
- Fer sérique : 150 γ .
- Réaction de Weber : négative.

Traitement : Bécozyme, Foldine, Isonutrine.

10 avril 1956 :

- Protéines totales : 75 g/l.

30 avril 1956 :

Part à Sainte-Eugénie avec des protéines normales et 4.380.000 G.R.

• OBS. N° 13 : *Ber... Gabrielle, soixante-cinq ans* (n° 9.971)

Malade sans antécédents présentant une anémie intense avec des algies poly-articulaires et de la fièvre.

19 août 1954 :

- G.R. : 1.310.000 — Fer sérique : 168 γ
- Hb : 21 %, 3,36 g — Protéines totales : 58 g/l
- V.G. : 0,80 — Tests hépatiques perturbés
- V.M. : $69 \mu^3$ — Réaction de Weber négative

Traitement : transfusions, antibiotiques.

18 septembre 1954 :

- G.R. : 3.250.000 — V.G. : 1,03
- Hb : 67 % — Fer sérique : 163 γ

26 octobre 1954 :

- Fer sérique : 148 γ .
- Méthionine : 4,4 γ .
- Vitamine B₁₂ : 3 à 4 γ

Part avec numération normale. Revue en consultation : va bien.

— Revient un an après très fébrile avec diarrhée, douleurs abdominales et anémie.

- G.R. : 3.690.000 — V.G. : 1,01
- Hb : 74 % — V.M. : $97 \mu^3$
- Réaction de Weber négative
- Fer sérique : 76 γ
- Moelle riche

— Protéines totales : 52 g/l avec diminution de l'albumine et augmentation des α_2 et γ -globulines.

Meurt le 12 mars 1956.

Peut-être faut-il songer dans ce cas à une anémie hypochrome par carence protéique et plus spécialement carence en méthionine.

• OBS. N° 14 : *Aub...*, quatre-vingt-deux ans (n° 12.494)

A l'entrée, malade carencée avec grande asthénie, signes importants d'anémie et défaillance cardiaque.

5 décembre 1956 :

— G.R. : 3.100.000	— Hte : 16 %
— Hb : 25 %, 4 g	— CCHM : 26 %
— V.G. : 0,4	— V.M. : 51 μ^3
— Fer sérique : 126 γ	

Grande anémie hypochrome avec langue très lisse.

Légère microcytose à la courbe de Price Jones.

10 décembre 1956 :

— Fer sérique : 156 γ .
— Protéines totales : 60 g/l ; tracé subnormal à l'électrophorèse avec diminution de l'albumine et légère augmentation des γ -globulines.

Malade avec fer sérique normal, on devra rechercher du côté d'une anémie protéoprive chez cette malade certainement carencée.

La moelle est très riche.

14 décembre 1956 :

— G.R. : 4.050.000	— Hte : 27 %
— Hb : 49 %, 7,84 g	— CCHM : 28 %
— V.G. : 0,6	— V.M. : 67 μ^3
— Courbe de Price Jones très étalée.	

8 janvier 1957 :

— G.R. : 3.800.000	— Hte : 37 %
— Hb : 75 %, 12 g	— CCHM : 32 %
— V.G. : 0,98	— V.M. : 93 μ^3

Très nette amélioration par le gluconate ferreux et un régime normal.

Il y a chez cette malade une discordance nette entre le fer sérique augmenté et la chlorose périphérique, qui est peut-être due à la non utilisation du fer entraînée par la carence protéique.

• OBS. N° 15 : *Pat... Jeannine*, soixante-quatre ans (n° 10.107)

10 octobre 1954 :

Malade sans antécédents particuliers ; asthénie progressive et actuellement troubles de la déglutition ; examen négatif ; examen hématologique normal. Traitement : bévitine, extraits hépatiques.

7 août 1955 :

Nouveau séjour : asthénie, anorexie avec dégoût pour la viande ; éthylisme à un demi-litre par jour ; œdème des jambes le soir.

— G.R. : 4.180.000	— Protéines totales : 54 g/l
— Hb : 84 %	Sérines : 30,5 g/l
— V.G. : 1,01	Globulines : 23,5 g/l

La malade part avec un traitement hépatique.

20 octobre 1955 :

Revient dans le service avec :

— G.R. : 4.200.000	— V.G. : 1,10
— Hb : 93 %, 14,8 g	— V.M. : 95 μ^3
— Protéines totales : 56 g/l	

27 octobre 1955 :

— G.R. : 3.300.000	— CCHM : 39 %
— Hb : 77 %, 12,32 g	— V.M. : 93 μ^3
— V.G. : 1,16	

Anémie légèrement hyperchrome, macrocytaire.

5 novembre 1955 :

— Protéines totales : 50 g/l — Alb. : 26 g/l — Glob. : 24 g/l.

1^{er} décembre 1955 :

— G.R. : 3.360.000 — Hb : 71 % — V.G. : 1.
— Protéines totales : 57 g/l avec augmentation des α_2 et des γ -globulines.

3 décembre 1955 :

Docteur MAITREPIERRE : la malade, arrivée dans un tableau de dénutrition et de déshydratation, s'est rapidement améliorée ; les protéines, l'ionogramme se normalisent, elle reste légèrement anémique ; les troubles paraissent uniquement carentiels ; le traitement symptomatique amène la guérison.

• OBS. N° 16 : Cha... Louise, soixante-dix-neuf ans (n° 11.279)

Malade en mauvais état général, avec œdèmes, sans troubles déterminés, épisode pulmonaire infectieux.

22 novembre 1955 :

— G.R. : 3.240.000 — Hb : 63 % — V.G. : 0,90.
— Protéines totales : 40 g/l.

24 novembre 1955 :

Docteur REVOL : malade venue en état de misère physiologique avec des œdèmes liés sans doute à une hypoprotéïnémie, avec en outre une anémie qui est bien de type carentiel.

— Protéines totales : 48 g/l — Alb. : 29 g/l — Glob. : 19 g/l.
— Moelle pauvre.
— Fer sérique : 95 γ .

13 décembre 1955 :

— G.R. : 3.011.000

— V.G. : 1,10

— Hb : 66 %

— V.M. : 97 μ^3

— Protéines totales : 76 g/l

23 décembre 1955 :

— G.R. : 4.150.000 — Hb : 92 % — V.G. : 1,10.

5 janvier 1956 :

Docteur REVOL : les transfusions de sang complet ont corrigé l'anémie, le rôle de la méthionine et de la vitamine B₁₂ pourrait être discuté, l'hypoprotéïnémie étant également compensée par l'hyperprotidine.

• OBS. N° 17 : *Juc... Alice, soixante-cinq ans* (n° 9.487)

Malade vivant seule chez elle dans des conditions précaires ; œdème des jambes.

31 mars 1954 :

— Protéines totales : 41 g/l — Alb. : 27 g/l — Glob. : 14 g/l.

— G.R. : 3.650.000.

— Fer sérique : 88 γ .

CHAPITRE VI

LA PART DE LA CARENCE PROTEIQUE DANS CERTAINES ANEMIES CONSECUTIVES A DES TROUBLES DIGESTIFS

I. — L'ANÉMIE AGASTRIQUE

On peut considérer que l'anémie est une conséquence presque constante de la gastrectomie (la plus fréquente de ses séquelles pour MELISSINOS), et qu'à côté d'anémies ferriprives les plus anciennement connues (franchement hypochromes avec sidéropénie et protéinémie normale) et d'anémies biermériennes (macrocytaires, exceptionnelles, survenant vers la cinquième année), il existe des anémies macrocytaires hypochromes, les plus fréquentes, liées à une carence protéique. Les anémies protéoprives agastriques ont fait l'objet d'études nombreuses et sont assez bien connues à l'heure actuelle : citons les travaux de LAMBLING et coll., LEDERER, BOUSSER, CATTAN et coll., et surtout de FAUVERT et coll.

La clinique du syndrome post-gastrectomique est assez superposable à celui des dénitritions et des malnutritions : œdèmes, diarrhée et autres troubles digestifs qui aggraveront encore l'hypoprotidémie, amaigrissement, asthénie, et souvent lésions cutanéomuqueuses. L'évolution en est grave quand un traitement n'est pas instauré.

La stéatose hépatique est fréquemment notée (ROOL), comme dans les cas de dénutrition et de Kwashiorkor, avec parfois hémochromatose qui serait liée aux troubles du métabolisme protéique (KINNEY); LEDERER note d'ailleurs un taux normal ou, plus souvent, augmenté, de la sidérémie, ce qui sera retrouvé par FAUVERT.

L'anémie n'est parfois extériorisée que par la mesure des quantités réelles d'hémoglobine totale circulante et du volume globulaire total circulant ; elle paraît souvent légère entre 3 et 4 millions (ROOL), mais elle est presque toujours retrouvée : MELISSINOS la note chez plus de la moitié de ses gastrectomisés après avoir éliminé les autres causes (hémorragie, infection...). BOIVIN, HARTMANN et FAUVERT étudiant

16 cas d'anémie protéoprive après gastrectomie, attirent l'attention sur les caractéristiques de celle-ci : alors que l'anémie est souvent modérée avec un taux d'hémoglobine paraissant normal, les mesures d'hémoglobine totale circulante, du volume globulaire total et du capital globulaire total montrent des troubles importants. Ainsi, l'hémoglobine circulante présente une chute de 20 à 50 % par rapport à la normale, le volume globulaire total est toujours diminué, le déficit étant supérieur à 30 % dans plus de la moitié des cas et le capital globulaire est presque constamment inférieur de 30 % à la normale ; ce dernier déficit étant supérieur à celui du volume globulaire, l'anémie est donc bien macrocytaire.

FAUVERT, HARTMANN et GUÉNIN, dans leur étude de 110 gastrectomisés, observent chez ceux qui ont subi une gastrectomie sub-totale :

- une hémoglobine totale circulante diminuée de 20 à 50 % par rapport à la normale, et ceci proportionnellement à la perte de poids de ces sujets, avec chute de la C.C.H.M. au-dessous de 30 % : il s'agit donc d'une anémie hypochrome malgré une valeur globulaire parfois élevée avec un fer sérique normal ou augmenté. Il y a également une macrocytose, le volume globulaire moyen étant accru dans 90 % des cas.

Dans le groupe de ceux qui ont subi une gastrectomie totale ou sub-totale avec chute pondérale très importante, les troubles sont plus profonds :

- hématocrite abaissé, chute du nombre des globules rouges (plus importante que celle du volume globulaire total), baisse de l'hémoglobine totale circulante. Cette dernière est moins diminuée que le volume globulaire circulant, si bien que dans ces cas la C.C.H.M. est augmentée : il y a hyperchromie relative.

La macrocytose est retrouvée par tous les auteurs (BETHELL et ROTTSCHAEFFER) ; le volume moyen est supérieur à $100 \mu^3$ avec augmentation légère du diamètre et de l'épaisseur moyens. CATTAN et ses collaborateurs les trouvent cependant peu différents de la normale. La moelle osseuse est normale dans les cas où le myélogramme a été pratiqué (FAUVERT et coll.) ou à tendance érythroblastique, mais sans anomalie mégaloblastique ou macroblastique. LAMBERT DE CRÉMEUR, GIRARD et CHABANON, ROOL notent parfois une certaine hypoplasie, mais celle-ci est très peu marquée.

La protidémie est effondrée : inférieure à 60 g pour 1.000, parfois même à 40 g, le déficit portant surtout sur l'albumine (FAUVERT et coll., BONNET), ce qui s'objective à l'électrophorèse. ROOL, sur 15 observations, la trouve 13 fois inférieure à 60 g, dont 6 fois à

50 g. BISERTE et GUERRIN trouvent également cette chute de l'albumine, avec augmentation des globulines, même si la protidémie est peu modifiée globalement ; BINET et ses collaborateurs observent une anémie modérée accompagnée d'une baisse du glutathion total.

Le bilan azoté est négatif (LAMBERT DE CRÉMEUR).

On a en somme une anémie avec déficit hémoglobinique accompagnée d'une hypoprotéïnémie qui, comme dans les syndromes par apport protéique insuffisant, porte électivement sur l'albumine, celle-ci n'étant pas liée à l'alimentation mais due à une insuffisance digestive. La digestion protidique est perturbée par la gastrectomie, complétée souvent par une gastrite atrophique : la pepsine agissant à un pH très acide et l'action des sucs pancréatiques étant d'autant plus complète que les protides ont déjà été attaqués par le suc gastrique. (CATTAN). D'autre part, l'alimentation souvent diminuée, la diarrhée et le retentissement hépatique aussi bien qu'intestinal de l'hypoprotidémie ne font qu'aggraver le syndrome, et les aliments mal clivés sont parfois rejetés sans être absorbés. A cela s'ajoute certainement un défaut d'utilisation médullaire. L'anémie participe bien au syndrome de dénutrition protéique des malades et se rapproche des anémies protéoprives expérimentales, bien que ces dernières soient hypochromes microcytaires avec moelle très active.

L'épreuve du traitement confirme bien l'origine de l'anémie qui, comme le reste du syndrome, est corrigée par une thérapeutique hyperprotidique (CATTAN et coll., LAMBLING et coll., BOUNIN, MORETTI et PENE, FAUVERT et coll., GIRARD, PLAUCHU, etc.). L'adjonction de vitamines et oligo-éléments accélèrent la réparation, mais seuls ceux-ci s'avèrent incapables de corriger l'anémie.

• OBS. N° 18 : *All... Alfred, cinquante-quatre ans* (n° 7.329)

Malade qui présente, depuis une gastrectomie en 1949 pour ulcus duodénal, une déficience de son état général avec amaigrissement de 4 kg en deux mois. Il a restreint son alimentation à cause d'un ballonnement post-prandial ; le foie et la rate ne sont pas perçus.

26 avril 1952 :

— G.R. : 3.830.000.

— Protéines totales : 64 g/l — Sér. : 35,5 g/l — Glob. : 28,5 g/l.

Le malade présente une diarrhée qui s'améliore par l'Arobon.

19 août 1954 :

Le malade revient avec une baisse de son état général, mais il a gardé une alimentation normale.

La numération est normale, mais les protéines sont encore basses (58 g/l) ; on diagnostique alors une tuberculose pulmonaire.

• OBS. N° 19 : *Lor... Felipe, cinquante ans* (n° 10.109)

Gastrectomie pour ulcère en 1943 ; vient du pavillon P où il était hospitalisé pour psychasthénie et où on a découvert une anémie.

23 octobre 1954 :

— G.R. : 3.260.000	— V.M. : 100 μ^3
— Hb : 68 %, 8,8 g	— Protéines totales : 54 g/l
— V.G. : 1,06	Sérines : 34 g/l
— CCHM : 34 %	Globulines : 20 g/l

8 novembre 1954 :

— G.R. : 3.030.000	— V.G. : 1,15
— Hb : 69 %	— Fer sérique : 102 γ
Traitement : Foldine, Hépagyl, Vitamine B ₁₂ .	

23 novembre 1954 :

Sort avec :
— G.R. : 3.640.000.
— Hb : 74 %.
— V.G. : 1,02.

• OBS. N° 20 : *Fes... Joseph, soixante-dix ans* (n° 9.932)

Gastrectomie début juillet avec suites opératoires troublées, amaigrissement malgré une thérapeutique reprotéinisante, vitamine B₁₂ et perfusions de plasma et de sang.

25 août 1954 :

A l'entrée : malade cachectique, plaie opératoire satisfaisante, épanchement pleural de la base droite, œdème léger des chevilles.

Traitement : Bécozyme, Activarol, perfusions.

— G.R. : 3.180.000.
— Hb : 59 %.
— V.G. : 0,93.

11 septembre 1954 :

— Protéines totales : 58 g/l — Sérines : 25 g/l — Globulines : 33 g/l.
--

28 septembre 1954 :

Docteur REVOL : malade de soixante-dix ans souffrant de l'estomac depuis longtemps, opéré depuis juillet et ayant présenté, une quinzaine de jours après l'opération, des taches ecchymotiques avec lacet positif, s'accompagnant d'un grand état d'asthénie avec anorexie, de petits œdèmes des jambes et d'une hypoprotidémie avec hyposérinémie.

7 octobre 1954 :

— G.R. : 3.760.000	— Hte : 32 %
— Hb : 72 %, 11,52 g	— CCHM : 36 %
— V.G. : 0,94	— V.M. : 86 μ^3
— Plaquettes rares	— Fer sérique : 276 γ

12 octobre 1954 :

- Protéines totales : 61 g/l — Alb. : 14,4 g/l — Glob. : 46,6 g/l.
- A l'électrophorèse : augmentation des globulines et diminution importante de l'albumine.

19 octobre 1954 :

Depuis le début, le malade ne fait que se cachectiser, alors que le purpura reste stationnaire et qu'il n'y a pas d'hémorragie. Sort avec décharge.

• OBS. N° 21 : *Sus... Georges, soixante-cinq ans* (n° 14.912)

Malade gastrectomisé en 1947, à la suite de quoi il maigrit de 27 kg. Nouvelle intervention en 1948 en Yougoslavie. Depuis fin avril, il présente des crampes et des brûlures au lever ; crise très violente le 13 octobre avec ballonnement, nausées ; on découvre alors une anémie à 2,280.000 en dehors de laquelle les examens sont négatifs.

24 octobre 1958 :

- | | |
|---|------------------------------|
| — G.R. : 2.480.000 | — Protéines totales : 62 g/l |
| — Hb : 62 % | Sérines : 41 g/l |
| — V.G. : 1,25 | Globulines : 21 g/l |
| — Fer sérique : 195 γ | — Moelle parabiernérienne |
| Traitement : Erythroton, Hyperprotidine, Fortifiants. | |

7 novembre 1958 :

- G.R. : 3.010.000.
- Hb : 72 %.
- V.G. : 1,20.

17 novembre 1958 :

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| — G.R. : 3.760.000 | — V.G. : 1,14 |
| — Hb : 86 % | — Fer sérique : 90 γ |

Le malade repart avec son traitement à poursuivre à domicile.

Cette anémie macrocytaire a son origine dans la gastrectomie subie en 1947 pour ulcère.

Consultation le 30 décembre 1958 :

- G.R. : 4.430.000.
- Hb : 90 %.
- V.G. : 1,02.

• OBS. N° 22 (*) : *Cou..., cinquante-sept ans*

Un an après une gastrectomie en 1947, présente une diarrhée, un amaigrissement, de l'anémie et des œdèmes.

(*) Cette observation, du service du Professeur CROIZAT, a déjà été publiée *in extenso* dans la thèse de BOSSON, Lyon, 1951.

— Protéines totales : 47 g/l — Sérines : 20 g/l — Globulines : 17 g/l.
— G.R. : 2.850.000 — CCHM : 28 %
— Hb : 9,8 g — V.M. : 122 μ^3
— V.G. : 1,23
— Courbe de Price Jones macrocytaire.
Anémie hypochrome (CCHM diminuée) macrocytaire.

Décembre 1950 :

— Protéines totales : 52 g/l — Sérines : 25 g/l — Globulines : 17 g/l.
Régime hyperprotidique et hypersucré.

13 décembre 1950 :

— G.R. : 4.060.000.
— Protéines totales : 56 g/l.

Guérison progressive : les protéines et la glycémie remontent, la formule sanguine se normalise.

Dans ces cinq observations, on note une anémie moyenne à V.G. normale ou légèrement augmentée ; le fer sérique est normal ou augmenté ; les protéines sont toujours diminuées avec le plus souvent baisse de l'albumine.

Dans l'observation suivante, la carence protéique s'ajoute à une carence vitaminique avec baisse dans le sang de la vitamine B₁₂ et de la méthionine, ce qui lui confère un aspect différent.

• OBS. N° 23 : *Jeh... Odile, quarante-sept ans* (n° 13.407)

Malade qui a eu une gastrectomie en 1950 pour ulcère pylorique ; adressée au service pour anémie, qui a débuté en juin, avec asthénie, pâleur, douleurs épigastriques post-prandiales.

21 août 1957 :

— G.R. : 970.000 — Hte : 12 %
— Hb : 29 %, 4,64 g — V.M. : 120 μ^3
— V.G. : 1,52 — CCHM : 38 %
— Fer sérique : 154 γ .
— Myélogramme très riche avec 40 % de mégalo blasts.

Traitement : Erythroton, Gluconate ferreux, transfusion 250 cm³.

22 août 1957 :

— Protéines totales : 59 g/l — Alb. : 39 g/l — Glob. : 20 g/l.

26 août 1957 :

— G.R. : 1.690.000 — V.G. : 1,17
— Hb : 40 % — Réticulocytes : 34 %
— Vitamine B₁₂ : 0,019 m γ
— DL méthionine : 2,25 γ

2 septembre 1957 :

- | | |
|---------------------|----------------------|
| — G.R. : 1.690.000 | — Hte : 20 % |
| — Hb : 40 %, 6,40 g | — V.M. : 117 μ^3 |
| — V.G. : 1,17 | — CCHM : 32 % |

9 septembre 1957 :

- | | |
|----------------------|--|
| — G.R. : 3.060.000 | — Fer sérique : 120 γ |
| — Hb : 64 % | — Vitamine B ₁₂ : 0,38 m γ |
| — V.G. : 1,06 | — DL Méthionine : 4 γ |
| — V.M. : 116 μ^3 | |

24 septembre 1957 :

- | | |
|------------------------------|-----------------------|
| — G.R. : 4.290.000 | — V.G. : 1,02 |
| — Hb : 87 %, 13,92 g | — V.M. : 93 μ^3 |
| — Fer sérique : 133 γ | — Réticulocytes : 1 % |

8 octobre 1957 :

- | | |
|--------------------|---------------------|
| — G.R. : 5.040.000 | — V.G. : 0,90 |
| — Hb : 90 % | — V.M. : 82 μ^3 |

Part avec Erythroton et Gluconate ferreux.

1^{er} novembre 1958 :

- Vitamine B₁₂ : 0,31 m γ — DL méthionine : 7 γ .

Revue à la consultation : va bien.

II. — L'ANÉMIE AU COURS DES FISTULES, ANASTOMOSES, RÉTRÉCISSEMENTS ET RÉSECTIONS INTESTINALES

Expérimentalement chez le rat, DEBRAY, PERGOLA et leurs collaborateurs obtiennent par sténose du grêle (vérifiée par laparotomie) un amaigrissement avec déshydratation, une chute des globules rouges 12 fois sur 15 avec diminution légère de l'hémoglobine, macrocytose, anisocytose et hypoplasie médullaire portant sur la lignée rouge.

Dans la littérature médicale, de nombreuses observations ont été publiées : CHABROL ; CROIZAT, CREYSEL, FRANÇOIS et MOREL ; CREYSEL, REPLUMAZ et coll., etc.

CAMERON, WITTS et WATSON analysent 61 observations publiées (37 sténoses et 23 anastomoses) et notent que 8 ont présenté la forme majeure d'anémie carentielle. HILLEMAND, FAUVERT et coll. analysent le cas d'un malade qui, onze ans après gastroentérostomie, présente une diarrhée qui, au bout de cinq ans, aboutit à un syndrome avec œdèmes, hypoprotidémie (protéines totales à 40 g pour 1.000), chute élective de l'albumine et inversion du rapport S./G.,

anémie et lésions de stéatose hépatique, la cure de la fistule gastro-jéjuno-colique normalisant la formule, les protides, et améliorant l'état hépatique.

CACHERA, DEBRAY et DARNIS décrivent un cas absolument superposable chez un enfant qui présente, en outre, des troubles de la croissance et des modifications endocriniennes, la fistule n'ayant été découverte que treize ans après la gastrectomie ; dans cette observation, l'anémie était à 2.280.000 avec valeur globulaire normale et hémoglobine à 55 %, les protéines totales à 44 g pour 1.000 ; la stéatose hépatique fut également constatée.

La thérapeutique vient confirmer l'origine protéoprive de ces anémies ; en effet, elles ne régressent complètement que par la cure chirurgicale (DVOSKIN) ou temporairement par le traitement hyperprotidique auquel on peut ajouter de l'acide folique.

On peut rapprocher de ce syndrome celui observé au cours des diarrhées chroniques prolongées dont plusieurs auteurs ont publié des observations, notamment Ch. AUGUSTE qui note dans son cas une anémie intense à 1.840.000, normocytaire avec hémoglobine à 45 % et réaction érythroblastique médullaire, les protéines étant abaissées à 53,5 g avec seulement chute de l'albumine sérique.

De même que celui des sprues idiopathiques et stéatorrhées : dans ces cas, l'anémie est hypochrome macrocytaire (HAWSKINS), le fer étant mal utilisé par la moelle (BADENOGH et CALLENDER) et le métabolisme protidique perturbé (FORSHAW).

• OBS. N° 24 : *Dem... Joséphine, soixante-cinq ans (n° 5.568)*

Malade au passé digestif chargé qui a subi en janvier 1947 une gastro-entéro-anastomose (entre estomac et partie terminale de l'iléon), et qui a gardé des troubles dyspeptiques. Actuellement : pâleur, grande asthénie et amaigrissement notable avec syndrome neuro-anémique sans doute dû à une dénutrition intense du fait de l'exclusion probable de tout le grêle du transit digestif.

26 décembre 1950 :

— G.R. : 1.950.000	— Protéines totales : 59 g/l
— Hb : 38 %	— Sérines : 36,5 g/l
— V.G. : 1	— Globulines : 22,5 g/l
— CCHM : 24 %	
— Courbe de Price Jones anisocytaire déviée vers la macrocytose.	

28 décembre 1950 :

Chimisme gastrique normal.

Il s'agit d'une anémie macrocytaire d'origine intestinale.

Traitement : régime hyperprotidique, acide folique, fer, vitamine B₁₂ et perfusions.

30 décembre 1950 :

- G.R. : 2.980.000
- V.G. : 0,8
- Hb : 47 %

La malade semble bien réagir au traitement.

8 janvier 1951 :

Une réaction de Weber positive mais ne suffisant pas à expliquer l'intensité de l'anémie.

12 janvier 1951 :

- G.R. : 3.920.000
- Hb : 74 %
- V.G. : 0,9.

Revue en avril après intervention correctrice qui l'améliore complètement avec :

- G.R. : 4.300.000
- V.M. : 92 μ^3
- Dm : 7,4

• OBS. N° 25 : *Gil... Berthe* (n° 10.878)

Malade qui a toujours été traitée pour des troubles gastro-intestinaux chroniques et rebelles avec anorexie, vomissements et diarrhée.

A l'entrée : anémie qui paraît dater de plusieurs mois, troubles dyspeptiques avec amaigrissement et diarrhée ; le diagnostic d'anémie carentielle consécutive à la diarrhée est le plus probable.

17 janvier 1955 :

- | | |
|--------------------|------------------------------|
| — G.R. : 2.510.000 | — Protéines totales : 60 g/l |
| — Hb : 58 % | Sérines : 35 g/l |
| — V.G. : 1,04 | Globulines : 25 g/l |

24 janvier 1955 :

- Fer sérique : 115 γ

Après transfusion, la malade va mieux, elle a meilleur appétit et n'a plus de diarrhée.

- G.R. : 4.000.000

1^{er} février 1955 :

- | | |
|--|----------------------|
| — G.R. : 3.400.000 | — Hte : 42 % |
| — Hb : 33 %, 13,28 g | — CCHM : 31 % |
| — V.G. : 1,15 | — V.M. : 116 μ^3 |
| — Courbe de Price Jones nettement macrocytaire, en faveur de l'anémie nutritionnelle | |
| — Protéines totales : 65 g/l — Alb. : 40,7 g/l — Glob. : 24,3 g/l | |

24 février 1955 :

- | | |
|----------------------|----------------------|
| — G.R. : 4.060.000 | — Hte : 45 % |
| — Hb : 90 %, 14,40 g | — CCHM : 32 % |
| — V.G. : 1,11 | — V.M. : 112 μ^3 |

Amélioration par traitement : Foldine, Nicobion, transfusions, fer.

• OBS. N° 26 : *Mau... Michel, dix-huit ans* (n° 11.507)

Appendicectomie en 1948, et depuis le malade souffre de l'abdomen, continuellement avec des douleurs par crises de deux à trois jours accompagnées de vomissements.

A l'entrée, le 21 février 1956, malade assez maigre et pâle (plutôt constitutionnellement), un peu asthénique et légèrement subfébrile.

— Protéines totales : 56 g/l — Alb. : 29,4 g/l — Glob. : 26,6 g/l

— Augmentation importante et isolée des α_2

• 23 janvier 1956 :

— G.R. : 4.880.000

— Hte : 39 %

— Hb : 80 %, 12,80 g

— CCHM : 26 %

— V.G. : 0,82

— V.M. : 81 μ^3

Le nombre des G.R. est normal mais les autres examens sont perturbés : anémie hypochrome.

Courbe érythrocytométrique très microcytaire avec clocher à 6 μ .

Radiographie digestive : sténose de la fin de l'iléon.

• OBS. N° 27 (*) : *Ec...* (n° 5.027)

Anastomose jéjuno-iléale avec apparition secondaire d'une anémie mégaloblastique :

— G.R. : 1.670.000

— Hb : 35 %

— V.G. : 1,06

— CCHM : 24 %

— V.M. : 140 μ^3

Courbe de Price Jones bimorphe avec fort contingent de macrocytes et important de microcytes.

Myélogramme : importante mégaloblastose et prédominance des éléments jeunes.

Hypoprotéïnémie : Protéines totales : 56 g/l — Alb. : 33 g/ — Glob. : 23 g/l.

Stéatose hépatique avec hépatomégalie ; œdèmes.

Achlorhydrie ; Weber négatif.

La vitamine B₁₂ ne donne rien, on la supprime.

Traitement : régime hépatoprotecteur, méthionine, acide folique, vitamine C, fer. Amélioration et même normalisation de tous les signes en quelques mois, mais rechute et normalisation définitive après cure chirurgicale de l'anastomose latéro-latérale jéjuno-iléale.

Nous apportons ainsi quatre observations de désordres intestinaux s'accompagnant d'une anémie normochrome ou faiblement hypochrome, les protéines étant diminuées dans les quatre cas.

(*) Service du Professeur CROIZAT, déjà publiée dans la *Revue Lyonnaise de Médecine* en 1953.

III. — PART BEAUCOUP PLUS ACCESSOIRE DE LA CARENCE PROTÉIQUE DANS L'ANÉMIE DE CERTAINS AUTRES SYNDROMES DIGESTIFS

1° *La sprue*, qui par de nombreux signes cliniques se rapproche des syndromes précédemment décrits, comporte cependant une polycarence (lipides, protides, acide folique et autres vitamines). Son anémie est le plus souvent macrocytaire, voire même mégaloctytaire, mais avec un fort contingent microcytaire (ROBINEAUX). Elle est très rarement hypochrome, étant le plus souvent hyperchrome avec une moelle tantôt macroblastique, tantôt mégaloblastique.

Le syndrome biologique comprend une hypolipémie et une baisse des protéines plasmatiques avec hypoalbuminémie et inversion du rapport sérines/globulines.

L'aspect hématologique de la sprue est dû en grande partie à la carence folique, mais dans certains cas la carence en protéines pourra aggraver ou révéler les symptômes.

2° *La pellagre* : l'anémie de la pellagre mégaloctytaire, avec fort contingent microcytaire, est également due à une carence vitaminique et plus spécialement en amide nicotinique, mais le rôle de la carence en protéines surtout animales ne doit pas être éliminé (RICHEL).

CHAPITRE VII

PART **DE LA VICIATION DU METABOLISME PROTEIQUE** **DANS LES ANEMIES ENDOCRINIENNES**

I. — L'ANÉMIE DU MYXŒDÈME

Si, dans la maladie de Basedow, on note assez souvent une polyglobulie, dans le myxœdème l'anémie est classique et connue depuis fort longtemps (CHARCOT, 1881).

A côté de l'anémie hypochrome, ferriprive, peu fréquente, et de l'anémie de Biermer exceptionnelle et sans doute en relation avec des carences d'apport ou d'absorption vitaminique, il existe une anémie macrocytaire avec valeur globulaire normale ou augmentée que tous les auteurs s'accordent à attribuer à la déficience hormonale ; elle est d'ailleurs la seule à réagir pleinement aux extraits thyroïdiens.

C'est une anémie modérée autour de 3 millions, présente dans environ 60 % des cas (STONE, LERMAN et MEANS) et peut-être souvent plus importante qu'elle ne le paraît étant donné la chute fréquente du volume sanguin total et surtout du volume plasmatique (ZONDEK, THOMPSON). L'hémoglobine est également diminuée avec des taux entre 50 et 70 % (LERMAN et MEANS, FIESSINGER et GAULTIER, STERN et ALTSCHULE), ces derniers auteurs notant parallèlement une augmentation de la valeur globulaire du diamètre et du volume moyen des globules rouges. La macrocytose a été aussi constatée par BODDAERT dans des cas d'absence congénitale de la thyroïde, avec aplasie médullaire. La moelle est en général hypoplasique avec réduction des mitoses (AXELROD et BERMAN) et proportion élevée des cellules les plus mûres, ce qui rejoint les expérimentations d'ASCHKENASY et montre le ralentissement de l'érythropoïèse. ASCHKENASY met en paral-

lèle les aspects de l'anémie par thyroïdectomie et par carence protéique. D'ailleurs, la protidémie est souvent perturbée dans le myxœdème avec augmentation des globulines et baisse des albumines (BENHAMOU).

L'origine bierrémienne, défendue par BOUSSER, de cette anémie est éliminée par l'absence de mégaloblastose médullaire, d'hémolyse périphérique et, par contre, la réticulocytose normale ; il en est de même pour l'origine ferriprive, le fer sérique étant augmenté (LEMAIRE et coll.) et le traitement martial inefficace à lui seul. La thyroxine a une action érythropoïétique incontestable, dont nous avons déjà parlé : LAYANI, ASCHKENASY et MIGNOT obtiennent, chez des déments, une polyglobulie en l'injectant, et HOSKINS et SLEEPER, une poussée érythropoïétique. Elle guérit seule l'anémie du myxœdème et son action ne s'exerce que sur la forme hyperchrome non pernicieuse (LERMAN et MEANS, DEBRAY et DEBRAY, OLMER et coll.) avec retour à un tableau hématologique normal. Son action est cependant plus rapide si on lui adjoint des acides aminés, des extraits de foie et du fer.

Nous ne reviendrons pas ici sur le mécanisme de cette anémie myxœdémateuse que nous avons étudié dans un chapitre précédent ; nous rappellerons seulement que le rôle principal est joué par le ralentissement des synthèses, spécialement des synthèses protéiques.

Nous rapportons ici 4 observations de myxœdème avec anémie ; dans les 4 cas, celle-ci est normochrome, le V.M. est augmenté quand il a été mesuré (2 cas) et les protéines totales sont abaissées dans 2 observations avec diminution de l'albumine ; chez ces 4 malades, l'anémie a régressé par le traitement thyroïdien.

• OBS. N° 28 : *Lon... Suzanne, trente-huit ans* (n° 15.040)

Malade ayant eu en 1946 une aménorrhée traitée par radiothérapie, et une intervention pour kyste ovarien en 1949, l'aménorrhée ne cédant que deux ans plus tard. Elle est venue consulter pour un syndrome œdémateux généralisé apparu il y a quinze jours, précédé depuis deux ou trois ans de poussées œdémateuses localisées aux membres inférieurs, et surtout d'une aménorrhée. L'hypothèse de myxœdème est formulée.

D'autre part : anémie légère :

— G.R. : 3.900.000

— Hb : 78 %

— V.G. : 1

— Hte : 36 %

— Protéines totales : 56 g/l — Alb. : 28,3 g/l — Glob. : 27,7 g/l

— A l'électrophorèse, diminution légère de l'albumine et augmentation des α_2 .

• OBS. N° 29 : *Pra... Marie, cinquante-six ans* (n° 10.071)

Malade dont l'examen général fait orienter le diagnostic vers un myxoédème ; tuberculose peu évolutive concomitante traitée.

30 septembre 1954 :

— G.R. : 3.570.000

— Hb : 74 %

— V.G. : 1,04

— Fer sérique : 92 γ

12 octobre 1954 :

— Moelle pauvre

14 octobre 1954 :

— M.B. diminué de 54 %

28 octobre 1954 :

— G.R. : 3.310.000

— Hb : 70 %, 11,20 g

— V.M. : 94 μ^3

— V.G. : 1,06

— CCHM : 36 %

— Protéines totales : 54 g/l

20 novembre 1954 :

— G.R. : 2.980.000

— V.G. : 1

— Hb : 60 %

— M.B. diminué de 14 %

Traitement : Thyréostimuline 200 unités par jour, améliore le tout.

21 décembre 1954 :

— G.R. : 3.700.000

— V.G. : 1,05

— Hb : 78 %

— Fer sérique : 114 γ

24 janvier 1955 :

— G.R. : 4.540.000

— V.G. : 1,03

— Hb : 94 %

— M.B. diminué de 14 %

• OBS. N° 30 : *Car... Anne-Marie, cinquante-huit ans* (n° 12.770)

Malade se présentant avec une asthénie intense, de la frilosité et des troubles des phanères, ainsi qu'une anémie modérée ; elle n'a d'autre part été réglée qu'à dix-sept ans.

1^{er} septembre 1957 :

— G.R. : 4.300.000

— Hb : 84 %, 12,44 g

— V.G. : 0,97

— Fer sérique : 245 γ

— Hte : 39 %

— CCHM : 31 %

— V.M. : 90 μ^3

3 octobre 1957 :

— M.B. diminué de 65 %

— Fer sérique : 74 γ

— Protéines totales : 72 g/l avec légère augmentation des γ -globulines et légère diminution de l'albumine.

— Test de Thorn diminué de 15 %

27 février 1958 :

— G.R. : 3.400.000

— V.G. : 1

— Hb : 68 %

La malade sort améliorée sur le plan fonctionnel et hématologique par un traitement thyroïdien : V gouttes 2 fois par jour.

• OBS. N° 31 : *Deb... Joséphine, soixante-sept ans* (n° 15.896)

La malade entre dans le service avec la formule suivante :

— G.R. : 2.910.000

— Hb : 61 %

— V.G. : 1,04

Le Docteur REVOL note l'aspect myxœdémateux de la malade qui a perdu tous ses poils depuis quelques années et présente le signe de la queue du sourcil, une peau fine et sèche.

26 juin 1959 :

— G.R. : 4.030.000

— Hb : 84 %

— V.G. : 1,04

25 juillet 1959 :

— G.R. : 3.120.000

— Hb : 84 %

— V.G. : 0,96

— M.B. diminué de 23 %

— Cholestérol : 2,80 g/l

II. — L'ANÉMIE DES INSUFFISANCES HYPOPHYSAIRES

Elle a été bien étudiée dans la thèse de BOZONNET (1953) inspirée par le Professeur CROIZAT. Le diagnostic d'anémie par insuffisance hypophysaire doit d'ailleurs être basé sur l'association des signes cliniques et biologiques de l'insuffisance, en plus des signes d'anémie avec rétrocession de celle-ci par une thérapeutique endocrinienne.

Ainsi, alors que la polyglobulie est classique dans la maladie de Cushing et autres cas d'hyperfonctionnement hypophysaire, l'anémie est fréquente dans la maladie de Simmonds dont elle est même parfois le premier signe : GUINET, FAVRE-GILLY et GIRARD rapportent le cas d'une malade qui a évolué pendant trois ans sous le masque d'une déglobulisation intense ; mais le plus souvent, elle apparaît comme une complication du syndrome hypophysaire. ASCHKENASY rapporte des observations où elle est associée à une hypoplasie médullaire dans des cas de crâniopharyngiomes, d'adénomes chromophobes

et de myxœdèmes hypophysaires. D'autre part, DREYFFUS et ses collaborateurs, après des tentatives d'hypophysectomie pour traitement de cancers testiculaires, notent une anémie normochrome.

L'anémie est en général modérée, entre 3 et 4 millions, parfois plus marquée (Mlle TARDY), cependant elle est certainement parfois plus importante : l'hypophysectomie s'accompagnant d'un certain état de déshydratation avec réduction de la masse totale des globules rouges. FAVRE-GILLY, GATEL et CROIZAT passant en revue 45 observations d'hypopituitarisme avec anémie, dont 3 cas personnels, la trouvent en général normocytaire, plus rarement micro ou macrocytaire avec anisocytose lorsque la courbe de Price Jones fut effectuée, et, d'hypochrome ou normochrome au début, elle devient hyperchrome en cours d'évolution. L'hypochromie n'est pas d'origine ferriprive : le fer est mal utilisé et l'injection d'extraits hypophysaires donne une chute de la sidérémie (LARIZZA). Cette anémie s'accompagne d'une hypoplasie médullaire décrite pour la première fois par VOLLMER et beaucoup plus rarement d'aplasie, la déglobulisation relevant d'une insuffisance de production médullaire.

L'hypoalbuminémie est signalée par DELBARRE d'une part, BENHAMOU d'autre part, avec augmentation des γ -globulines et baisse des α_2 , et on la retrouve dans plusieurs observations publiées. La guérison de l'anémie ne s'obtient que par une thérapeutique polyendocrinienne associée aux extraits aminés et vitaminiques (DAUGHADAY, DALAND, WILLIAMS), de même que thyroxine plus androgènes préviennent l'anémie de l'hypophysectomie expérimentale sans empêcher la chute de l'hémoglobine qui n'est prévenue que par association d'un régime riche en protéines aux extraits thyroïdiens.

La clinique est donc, comme l'expérimentation, en faveur d'un trouble de l'utilisation par la moelle des protéines dont l'apport alimentaire est d'ailleurs souvent réduit étant donné l'anorexie (ASCHKENASY, CRAFTS).

Nous ne présentons ici qu'une observation, d'ailleurs incomplète, puisque malheureusement les protéines n'ont pas été mesurées ; cette anémie a rétrocedé sous l'influence du traitement hormonal.

• OBS. N° 32 : *Roc... Blanche, quarante-trois ans (n° 12.787)*

Malade présentant depuis deux ans des troubles digestifs divers avec un léger amaigrissement et une certaine pâleur. Anémie normochrome à 3.500.000.

Le Professeur CROIZAT s'oriente vers un dérèglement hypophysaire vu l'aspect strié des cheveux, un traitement antérieur à la thyroxine et une castration précoce.

— M.B. diminué de 22 %

— Test de Thorn diminué de 29 %

— Fer sérique : 103 γ

— Moelle très pauvre

Un traitement à la thyroxine donne une normalisation de tous les signes cliniques qui reprennent si on cesse la thérapeutique. Sort avec :

— G.R. : 4.810.000

— Hte : 39 %

— Hb : 96 %, 15,39 g

— CCHM : 39 %

— V.G. : 1

— V.M. : 81 μ^3

III. — LES ANÉMIES DES INSUFFISANCES GÉNITALES

Elles sont exceptionnelles et vite améliorées par les hormones mâles, et relèvent sans doute d'un trouble du métabolisme protéique mais également de celui du fer.

Ces anémies sont en général hypochromes microcytaires (GUGGENHEIMER et coll., KLOTZ et SIVADON), avec hyposidérémie (LEDERER et CANIVEZ).

CHAPITRE VIII

ROLE DES TROUBLES DYSMETABOLIQUES PROTEIQUES DANS CERTAINES ANEMIES

I. — DANS L'ANÉMIE DES CIRRHOSSES

Le foie joue un rôle important dans la formation des protéines plasmatiques, rôle surtout marqué dans l'élaboration de la sérum-albumine : un chien hépatectomisé ne peut synthétiser que $1/7^e$ de la quantité normale de globulines et $1/20^e$ de celle de l'albumine (MADDEN et WHIPPLE). Ce rôle primordial a d'ailleurs pu être suivi grâce à de la méthionine marquée sur le soufre (TARVER et RHEINHARDT).

D'autre part, il a une fonction de réserve pour les acides aminés qui serviront à la synthèse de la globine (WHIPPLE et ROBSCHUIT-ROBBINS), de même qu'il intervient dans la dissociation des protéines alimentaires en acides aminés et dans les processus de resynthèse. Ainsi, FREI, REYMOND et leurs collaborateurs ont pu suivre l'acido-acidémie après l'ingestion de Nesmida (acides aminés) avec adjonction ou non de vitamine B_{12} :

— Chez le cirrhotique, l'acido-acidémie augmente plus que chez le témoin après administration d'acides aminés (ceux-ci étant sans doute métabolisés plus lentement); l'adjonction de vitamine B_{12} ne donne pas la chute du taux sanguin de ces acides aminés noté chez les témoins (par utilisation accrue de ceux-ci sous l'influence stimulante de la vitamine B_{12}), car sans doute l'action de cette vitamine ne s'exerce pleinement que si le foie est intact.

En plus de son rôle dans la destruction des globules, le foie contribue à leur formation ainsi qu'à celle de l'hémoglobine, et il y a un défaut d'utilisation hématopoïétique des protéines au cours des dysfonctionnements hépatiques (ASCHKENASY et POLONOVSKI).

D'autre part, de nombreux troubles enzymatiques ont été démontrés (FREI, REYMOND et coll.) au niveau des synthèses hépatiques au cours des cirrhoses, non seulement par carence d'apport exogène, mais aussi par défaut de synthèse de certains coenzymes et, sans doute, élaboration défectueuse d'apoferments de nature protéique (DRABKIN).

Il faut encore signaler que l'on ne peut obtenir une cirrhose alcoolique par simple alcoolisation, il faut un facteur associé qui est le déséquilibre lipido-protidique de la ration alimentaire, lequel à lui seul est capable d'engendrer une cirrhose ; et l'importance de la stéatose hépatique est inversement proportionnelle à la teneur en protides du régime alimentaire (CHANNON et WILKINSON). En clinique, l'expérience prouve que les malades anorexiques avec alimentation insuffisante sont plus sensibles à l'action nocive de l'alcool, et bien souvent les alcooliques remplacent dans leur budget la viande par le vin (DELORE et TOURNIAIRE). L'hypoacidité souvent constatée chez les cirrhotiques (VILLARET, JUSTIN-BESANÇON), les lésions de l'intestin grêle ne font qu'aggraver ces désordres du métabolisme protéique.

Ainsi, le foie intervient activement dans l'érythropoïèse non seulement par l'intermédiaire du fer (qu'il stocke et redistribue à l'économie) et des vitamines (acide folique, vitamine B₂₁, etc.), mais encore par sa participation propre au métabolisme des protéines.

Ces anémies des cirrhoses sont classées par CROIZAT et ses collaborateurs en :

1° Anémies hypochromes microcytaires exceptionnelles (CROIZAT et MOLINE) se voyant surtout au stade des hémorragies chroniques.

2° Anémies très intenses, également très rares (moins de 1 % pour BOSSON), cédant à la vitamine B₁₂.

3° Et surtout anémies moins prononcées : entre 2.200.000 et 3.800.000, macrocytaires, véritablement caractéristiques de la cirrhose, qui se répartissent en deux groupes :

- l'un autour de 2.500.000, qui seraient dues à la carence d'un principe intermédiaires entre la vitamine B₁₂ et la méthionine ;
- l'autre, dans 38 % des cas comprenant des anémies modérées entre 3.000.000 et 3.500.000, lesquelles, pour CROIZAT, seraient curables par la méthionine.

Elles s'accompagnent d'une valeur globulaire plus ou moins élevée et d'une C.C.H.M. normale. La macrocytose est constante et ils notent un aspect dimorphe de la courbe de Price Jones avec d'une part une population normale qui disparaît d'ailleurs dans 1/10^e des cas, et d'autre part, un contingent macrocytaire (ce qui fut égale-

ment trouvé par LARSEN). WINTROBE admet lui aussi que 32 % des scléroses hépatiques (71 % pour LARSEN) donnent des anémies macrocytaires, avis partagé par de nombreux auteurs.

FAUVERT, BENHAMOU et leurs collaborateurs étudiant la biologie des cirrhoses alcooliques, après avoir éliminé les malades avec hémorragie, trouvent dans 30 % des cas de cirrhoses anascitiques et dans 21 % des cas de cirrhoses ascitiques, une baisse légère du volume sanguin total ; quant au volume globulaire total, il est diminué dans 50 % des cas de cirrhose anascitique et 44 % de cirrhose ascitique.

La moelle est classiquement érythroblastique (METZGER) avec macroblastose.

Du point de vue biologique, si le volume des protides totaux circulants n'est abaissé que dans 13 à 22 % des cas pour FAUVERT, BENHAMOU et leurs collaborateurs, la chute de l'albumine totale circulante est presque constante et parallèle à celle de l'hémoglobine totale circulante :

<i>Cirrhoses</i>	<i>Albumine totale circulante</i>	<i>Hémoglobine totale circulante</i>
Anascitiques	chute dans 71 % des cas	chute dans 68 % des cas
Ascitiques	chute dans 78 % des cas	chute dans 73 % des cas

ce qui rejoint les constatations faites dans les cirrhoses nutritionnelles.

Le mécanisme de cette anémie est discuté : il s'agit rarement d'une carence en fer ou en vitamine B₁₂. Pour l'expliquer, on a essayé de suivre la survie d'hématies marquées par le radio-chrome : FAUVERT et ses collaborateurs notent une fois sur deux une hyperhémolyse (surtout marquée dans 1/4 des cas), ce qu'avaient également trouvé JANDL, BOIVIN et coll. On a ainsi une augmentation de la destruction érythrocytaire qui s'ajoute à l'insuffisance de production d'hémoglobine. D'autre part, il est indiscutable que la cirrhose s'accompagne d'une carence en acide folique et méthionine, lesquelles jouent un rôle très important dans l'érythropoïèse, et l'on voit souvent rétrocéder l'anémie par le traitement hyperprotidique et hépatoprotecteur, ce dernier comprenant de la méthionine. Ainsi, à des degrés divers, par la multiplicité et la complexité de ses fonctions (stockage, dissociation, synthèses, production de facteurs enzymatiques et vitaminiques), le

foie joue-t-il un rôle primordial vis-à-vis des protéines, et sa déficience, qu'elle soit d'origine alcoolique ou nutritionnelle, retentira-t-elle plus ou moins sur l'érythropoïèse.

• OBS. N° 33 : *Gen... Léon, soixante-huit ans* (n° 13.039)

Il y a trois mois, malade en mauvais état général avec essoufflement, anorexie, troubles digestifs, diarrhée importante et langue un peu dépapillée. A cette époque, sa numération globulaire est à 1.720.000 avec Hb 34 % et V.G. 0,99.

25 avril 1957 :

A l'entrée : foie volumineux, petits signes d'auscultation pulmonaire et température qui cède aux antibiotiques.

— G.R. : 1.380.000	— Hte : 12 %
— Hb : 25 %, 4 g	— CCHM : 33 %
— V.G. : 0,93	— V.M. : 92 μ^3

Traitement : perfusions, antibiotiques, vitamine B₁₂.

30 avril 1957 :

— Fer sérique : 176 γ
— DL méthionine : 7,15 γ
— Vitamine B ₁₂ : 0,29 m γ

15 mai 1957 :

— G.R. : 2.190.000	— Hte : 26 %
— Hb : 44 %, 7,04 g	— CCHM : 29 %
— V.G. : 1	— V.M. : 118 μ^3
— Moelle très riche, semblable au Biermer	
— Tests hépatiques positifs	
— Fer sérique : 56 γ	
— DL méthionine : 5,50 γ	
— Vitamine B ₁₂ : 4,10 m γ	

Le malade n'a pas réagi à la vitamine B₁₂.

Traitement : méthionine, foldine, fer, plasma et antibiotiques.

27 mai 1957 :

Le diagnostic de parabiernier se confirme : depuis quatre à cinq jours, le malade signale un œdème malléolaire et on note une importante nappe d'ascite qui confirme la sclérose hépatique. La prothrombine est à 50 % ; réaction de Weber négative.

Décédé le 15 juin 1957.

• OBS. N° 34 : *Pro... Marie, soixante-cinq ans* (n° 8.050)

16 juillet 1951 :

Malade entrée dans le service pour cirrhose en poussée ictéro-ascitique.

— G.R. : 2.380.000	— Protéines totales : 65 g/l
— Hb : 68 %	Sérines : 28,5 g/l
— V.G. : 1,41	Globulines : 36,5 g/l

Tests hépatiques très positifs.

Traitement : protecteurs hépatiques et plasma, puis méthionine.

23 février 1952 :

Nouveau séjour.

— G.R. : 3.820.000	— Hte : 40 %
— Hb : 80 %, 16 g	— CCHM : 31 %
— V.G. : 1,05	— V.M. : 106 μ^3

25 avril 1952 :

— Protéines totales : 48 g/l — Alb. : 31,5 g/l — Glob. : 16,5 g/l

27 octobre 1952 :

— G.R. : 4.300.000	— Hte : 44 %
— Hb : 110 %, 17,6 g	— CCHM : 40 %
— V.G. : 1,12	— V.M. : 90 μ^3

Décédée le 15 novembre 1952.

• OBS. N° 35 : *Arn... Marie, soixante-quinze ans* (n° 15.394)

En 1953, hospitalisation dans le service pour anémie sans doute carentielle ; nombreuses extractions dentaires pour mise en place d'un appareil, d'où restrictions alimentaires très importantes et prolongées.

13 février 1959 :

Etat général médiocre avec amaigrissement, anorexie, asthénie, troubles gastriques, langue décapillée, pâleur, l'ensemble évoquant le Biermer. Réaction de Weber négative.

16 février 1959 :

— G.R. : 1.550.000	— Hte : 13 %
— Hb : 36 %, 5,44 g	— CCHM : 41 %
— V.G. : 1,19	— V.M. : 94 μ^3

— Courbe de Price Jones très étalée comme dans le Biermer.

19 février 1959 :

— Fer sérique : 37 γ
— DL méthionine : 5 γ
— Vitamine B₁₂ : 0,11 m γ

Traitement : facteur intrinsèque, Bifacton, B₁₂ à 1.000 γ , mais échec de ce traitement : pas de crise réticulocytaire. On ajoute au traitement des extraits de foie et de la foldine.

16 mars 1959 :

Moelle riche, granuleuse. Réticulocytes : 1,2 %.

Docteur REVOL : moelle effectivement riche, avec mégaloblastose importante, mais comportant souvent une plasmocytose considérable ; ce dernier fait et l'existence de quelques cellules intermédiaires entre érythroblastes et plasmocytes font discuter l'anémie macrocytaire hépatique.

23 mars 1959 :

Apparition d'un subictère et découverte d'un gros foie. Tests hépatiques très positifs ; il s'agirait d'une anémie macrocytaire cirrhotique.

— Protéines totales : 52 g/l — Alb. : 21 g/l — Glob. : 31 g/l.

— Electrophorèse de cirrhose.

Décès : foie cirrhotique scléreux.

• OBS. N° 36 : *Jeg... Françoiſe, soixante-neuf ans* (n° 11.192)

Malade niant l'éthylisme, mais présentant des troubles évoquant la précirrhose : amaigrissement, subictère, une épistaxis il y a quatre mois, œdème des membres inférieurs depuis quelque temps, gros foie dur non douloureux et petite polynévrite. Tests hépatiques positifs.

25 octobre 1955 :

A l'entrée :

— G.R. : 4.080.000

— Hte : 37 %

— Hb : 83 %, 13,60 g

— CCHM : 36 %

— V.G. : 1,04

— V.M. : 92 μ^2

— Protéines totales : 56 g/l — Alb. : 23,5 g/l — Glob. : 32,5 g/l

— Tracé de cirrhose à l'électrophorèse

22 novembre 1955 :

— G.R. : 3.660.000

— Protéines totales : 58 g/l

Au bout de cinq mois de traitement :

25 avril 1956 :

— G.R. : 4.280.000

— Protéines totales : 74 g/l

— Hb : 85 %

— Fer sérique : 95 γ

— V.G. : 1

— Réaction de Weber négative

23 mai 1956 :

— Protéines totales : 78 g/l.

• OBS. N° 37 : *Zuc... Marie, soixante ans* (n° 4.471)

Malade éthylique ancienne, très asthénique et anorexique, et porteuse d'un ictère et d'une anémie.

6 février 1950 :

— G.R. : 3.007.000

— Réaction de Weber négative

— Tests hépatiques très positifs.

Traitement : Antibiotiques, Béviténe, Vitascorbol.

15 février 1950 :

— Protéines totales : 58 g/l — Alb. : 24 g/l — Glob. : 34 g/l

11 mars 1950 :

— G.R. : 2.480.000

Traitement : méthionine, fer, plasma.

12 avril 1950 :

— G.R. : 4.350.000 — Hb : 62 % — V.G. : 0,68

Décès le 20 avril 1950 après baisse progressive de l'état général.

• OBS. N° 38 : *Lau... Fernand, soixante ans* (n° 14.672)

Malade éthylique, porteur d'un gros foie (deux ou trois travers de doigt), sans ascite mais avec un œdème très dur des membres inférieurs.

21 juillet 1958 :

— G.R. : 3.110.000

— Protéines totales : 49 g/l

— Hb : 70 %

Sérines : 30 g/l

— V.G. : 1,12

Globulines : 19 g/l

Traitement : hépatothérapie, Béviline.

14 août 1958 :

Après le traitement, disparition de l'œdème des membres inférieurs, le malade a repris bon aspect.

— Protéines totales : 66 g/l.

• OBS. N° 39 : *Gar... Léontine, soixante-cinq ans* (n° 14.222)

Malade présentant un éthyisme modéré et chronique avec un gros foie et une circulation collatérale.

24 décembre 1957 :

— G.R. : 3.520.000

— Hte : 39 %

— Hb : 84 %, 13,44 g

— CCHM : 34 %

— V.G. : 1,20

— V.M. : 111 μ^3

— Protéines totales : 54 g/l — Alb. : 30 g/l — Glob. : 24 g/l

Traitement : Béviline, Hépagyl.

13 mars 1958 :

— Protéines totales : 75 g/l — Alb. : 41,6 g/l — Glob. : 33,4 g/l

• OBS. N° 40 : *Gou... Honoré, cinquante-quatre ans* (n° 6.647)

Malade sans antécédents, en mauvais état général avec amaigrissement, baisse de tension et anémie.

15 septembre 1951 :

— G.R. : 1.550.000

— Hte : 16 %

— Hb : 15 %, 3,04 g

— CCHM : 18 %

— V.G. : 0,63

— V.M. : 106 μ^3

— Protéines totales : 65,5 g/l — Alb. : 30 g/l — Glob. : 35,5 g/l

— Réaction de Weber négative

Tests hépatiques très positifs

Moelle avec grosse érythroblastose

26 septembre 1951 :

Professeur CROIZAT : la grosse érythroblastose médullaire fait poser la question d'une anémie à la méthionine.

Traitement : bécozyme, méthionine, hépagyl.

27 septembre 1951 :

— G.R. : 3.060.000	— Hte : 34 %
— Hb : 57 %, 9,12 g	— CCHM : 26 %
— V.G. : 0,9	— V.M. : 113 μ^3

22 octobre 1951 :

— G.R. : 4.000.000
— Hb : 74 % — 11,84 g
— V.G. : 0,92

• OBS. N° 41 : *Pic... Francine, cinquante ans* (n° 7.394)

Malade niant l'éthylisme, mais avec aspect évocateur (subictère, varicosités), aucun trouble digestif mais dégoût pour la viande ; foie hypertrophié (un travers de main) avec peut-être lame d'ascite.

28 avril 1952 :

— G.R. : 2.900.000	— Protéines totales : 58 g/l
— Hb : 64 %	Sérines : 21,50 g/l
— V.G. : 1,12	Globulines : 36,50 g/l
— Tests hépatiques très positifs	

Traitement : lobamine, plasma, bévitine, hépagyl.

6 juin 1952 :

Reprise de l'état général.

21 juin 1952 :

— Protéines totales : 74 g/l — Alb. : 46 g/l — Glob. : 28 g/l

• OBS. N° 42 : *Edo... Félicie, cinquante-neuf ans* (n° 11.505)

Cirrhose éthylique avec récidence ascitique et subictère.

26 janvier 1956 :

A l'entrée :

— G.R. : 2.570.000	— V.M. : 103 μ^3
— Hb : 63 %, 10,08 g	— CCHM : 37 %
— V.G. : 1,23	
— Fer sérique : 106 γ	
— Tests hépatiques très positifs	
— Protéines totales : 65 g/l avec diminution des albumines et augmentation des γ -globulines	

Traitement : foldine, extraits de foie, bécozyme, novurit.

6 avril 1956 :

— G.R. : 4.030.000 — Hb : 84 % — V.G. : 1,05

— Protéines totales : 73 g/l

Revient en avril 1958 avec :

— G.R. : 3.420.000 — Hb : 36 % — V.G. : 0,52

— Protéines totales : 50 g/l

— Fer sérique : 33 γ

Décédée dans coma hépatique.

II. — LES ANÉMIES GRAVIDIQUES

Les anémies protéoprives ne représentent qu'une part infime des anémies de la grossesse qui, dans plus de 50 % des cas, relèvent d'un manque de fer (MESSERSCHMITT, MAYER et DREYFUS), ou encore bien souvent d'une carence folique, celle en facteur extrinsèque étant beaucoup plus rare. Cependant il existe un certain nombre d'anémies macrocytaires qui guérissent en fin de grossesse et sur lesquelles les extraits de foie sont inefficaces.

Ainsi, BETHELL et BLECHA, à la maternité d'Ann Arbor, trouvent sur 70 femmes de milieux pauvres, 26 % d'anémies macrocytaires, et ils admettent que celles-ci sont dues à la carence en protéines animales ; elles rétrocèdent d'ailleurs par administration de protéines. Ainsi, lorsque les protéines sont insuffisantes dans l'alimentation, la mère construit le fœtus avec ses propres réserves.

Cette carence joue également un rôle dans l'anémie de Lucy-Wills qui se rencontre chez les femmes enceintes des classes très pauvres de l'Inde ; elle est dans ce cas associée à une carence riboflavinique et accentue encore l'action de cette dernière sur l'hématopoïèse.

DELBARRE a également montré qu'il existe souvent une baisse de l'albumine sérique pendant la grossesse, le phénomène étant encore plus net si celle-ci est gémellaire ou s'il y a une sous-alimentation intercurrente (MARTIN DU PAN, MOORE et FISHER).

• OBS. N° 43 : *Dub... Anicette, vingt-sept ans* (n° 14.983)

A sa deuxième grossesse, quinze jours avant l'accouchement, elle avait présenté des œdèmes des membres inférieurs, de l'asthme, une anorexie avec vomissements et intolérance gastrique à peu près complète, une diarrhée tenace et de la pâleur avec bouffissure du visage ; elle ne consulte pas. Elle accouche normalement le 3 novembre. Elle a alors : G.R. : 1.000.000 ; Hb : 22 % ; V.G. : 1 ; traitement : trois transfusions de 400 cm³ de sang frais, vitamine B₁₂, fer. En dépit du traitement, le 14 février 1958, ses G.R. sont à 1.900.000.

19 février 1958 :

A l'entrée : malade très pâle, conjonctives décolorées, petit souffle anémique, absence de splénomégalie et d'hépatomégalie, pas d'adénopathies, plus d'œdème des membres inférieurs.

20 février 1958 :

— G.R. : 1.900.000	— CCHM : 35 %
— Hb : 43 %, 6,72 g	— V.M. : 100 μ^3
— V.G. : 1,13	

Anémie macrocytaire légèrement hyperchrome de la fin de la grossesse de type parabiernérien. Traitement par foldine et régime.

21 février 1958 :

— Myélogramme : moelle riche, macroérythroblastes très rares, mégalo-blastes polychromatophiles.
— Fer sérique : 167 γ .

Professeur CROIZAT : on est frappé par l'existence d'une hypertrophie hépatique et on se demande si on ne peut pas faire intervenir à un certain degré la carence en méthionine.

29 février 1958 :

— Protéines totales : 63,4 g/l
— G.R. : 2.760.000 — Hb : 59 % — V.G. : 1,07

Docteur REVOL : amélioration très nette par la foldine, le foie a très nettement régressé.

29 janvier 1959 :

Consultation : parfait état général.
— G.R. : 3.240.000 — Hb : 66 % — V.G. : 1,02
On continue la foldine.

• OBS. N° 44 : *Dus... Claudine, vingt-sept ans* (n° 12.243)

Grossesse de six mois, avec depuis un mois asthénie, anorexie, adynamie, lypothymie ; souffle anémique et subœdème des membres inférieurs.

5 septembre 1956 :

— G.R. : 1.480.000	— Hte : 10 %
— Hb : 15 %, 2,40 g	— CCHM : 24 %
— V.G. : 0,55	— V.M. : 66 μ^3
— Réaction de Weber négative	
— Fer sérique : 81 γ	
— Moelle sans aspect d'anémie hypochrome, peu d'érythroblastes de type ferri-prive	

13 septembre 1956 :

— G.R. : 2.060.000	— Protéines totales : 48 g/l avec di-
— Hb : 29 %	minution des albumines et aug-
— V.G. : 0,70	mentation des globulines sauf γ
— Fer sérique : 124 γ	

Traitement : foldine, gluconate ferreux, perfusions.

1^{er} octobre 1956 :

— G.R. : 4.000.000 — Hb : 77 % — V.G. : 0,96

Docteur FAYOLLE : part au Château des Halles, l'anémie constatée est d'ordre gravidique ; elle a été corrigée par un traitement par la foldine, le fer, cinq perfusions et un régime normal.

Dans la première observation, l'anémie relève sans doute d'une carence en acide folique avec participation protéoprive et fer sérique plutôt augmenté. Dans le second cas, l'anémie semble être plutôt protéoprive avec peut-être participation ferriprive.

III. — L'ANÉMIE DES NÉPHROSES ET NÉPHROPATHIES CHRONIQUES

L'anémie est classique dans la néphrose lipoïdique et dans les néphropathies chroniques ; elle est le plus souvent normocytaire, normo ou légèrement hypochrome (CALLEN et LIMARZI) ; la moelle reste normale ou légèrement hypoplasique, le fer sérique restant le plus souvent normal. Lorsque les hémorragies sont absentes ou microscopiques, la carence ferrique, pas plus que l'hémolyse, ne peuvent expliquer cette anémie, pour laquelle on peut peut-être invoquer un facteur protéoprive. En effet, en particulier dans la néphrose lipoïdique, on a une baisse parfois considérable de la protidémie portant surtout sur les albumines, ce qui rejoint les constatations faites dans les chapitres précédents ; par ailleurs, il y a certainement un rôle toxique des produits de déchet que le rein n'élimine pas, et une carence vitaminique associée.

• OBS. N° 45 : *Pea... Victor, cinquante-six ans* (n° 14.092)

A l'entrée, malade sans passé pathologique qui depuis quatre ans présente des épisodes diarrhéiques avec purpura des membres inférieurs et asthénie. De plus, il s'agit d'un éthylique avec gros foie, grosse rate, œdèmes et albuminurie importante.

14 février 1958 :

— Urines : albumine : 4,30 g/l, nombreux leucocytes, quelques hématies.

— Sang : urée : 1,36 g/l.

— Protéines totales : 43 g/l — Alb. : 26,5 g/l — Glob. : 16,5 g/l

17 février 1958 :

— G.R. : 3.420.000 — Hb : 62 % — V.G. : 0,91

— Protéines totales : 56 g/l avec augmentation des α_2 et diminution des γ -globulines et albumines

28 février 1958 :

— Protéines totales : 39,5 g/l avec diminution des albumines et augmentation des globulines (surtout α_2).

10 avril 1958 :

— Urines : albumine : 9 g/l

2 mai 1958 :

Le problème diagnostique est dominé par la néphropathie albuminurique et œdémateuse chez un diarrhéique chronique.

Retourne à l'hôpital de Montélimar.

• OBS. N° 46 : *Sap... Robert, vingt-sept ans* (n° 13.455)

Malade porteur d'une néphrose lipodique, adressé pour anémie hypochrome.

10 août 1957 :

— G.R. : 784.000 — Urée sanguine : 2,18 g/l
— Hb : 13 % — Albuminurie : 1,56 g/l
— V.G. : 0,82

Tension artérielle élevée et présence de sang dans les selles, ce qui aggrave encore l'anémie.

19 août 1957 :

— Urée : 4,76 g/l
— G.R. : 1.010.000 — Hb : 12 % — V.G. : 0,60
— Protéines totales : 42 g/l — Alb. : 23 g/l — Glob. : 19 g/l
Traitement : perfusions, transfusions et hépax.

22 août 1957 :

— Protéines totales : 52,5 g/l
— G.R. : 2.120.000 — Hb : 38 % — V.G. : 0,90

21 septembre 1957 :

— Urée : 2,34 g/l
— G.R. : 2.580.000 — Hb : 53 % — V.G. : 1,03
Amélioration très progressive, on laisse sortir le malade.

4 décembre 1957 :

Revient à nouveau avec :
— G.R. : 2.480.000 — Hb : 36 % — V.G. : 0,73
— Urée : 8 g/l
— Protéines totales : 53 g/l
Etat subcomateux ; meurt le 6 décembre 1957.

• OBS. N° 47 : *Lal... René, cinquante-cinq ans* (n° 14.918)

Mal de Bright évoluant depuis plusieurs années.

— Azotémie : 4 g/l
— Potassium : 3 meq
— G.R. : 3.190.000 — Hb : 68 % — V.G. : 1,08
— Protéines totales : 51 g/l

CHAPITRE IX

L'ANEMIE PROTEIPIRIVE EN CLINIQUE SYNTHESE

On peut donc admettre qu'il existe, dans le cadre des anémies nutritionnelles, un certain nombre d'entre elles qui relèvent indiscutablement de la carence protéique avec, bien souvent d'ailleurs, association d'autres carences plus ou moins importantes faisant varier ses caractères hématologiques qui ne sont déjà pas très bien définis. Ainsi, alors qu'en expérimentation on obtient des anémies microcytaires, elles sont en clinique le plus souvent macrocytaires, sauf dans les cas de carence intense où il y a alors microcytose (FAUVERT).

Elles sont normochromes ou hypochromes, très rarement hyperchromes, avec le plus souvent une moelle légèrement hypoplastique. D'autre part, la masse totale des protéines, plus que leur chiffre par litre, est abaissée, ces désordres s'accompagnant assez souvent d'œdèmes (FAUVERT et coll.). La chute de la protidémie porte électivement sur l'albumine avec des globulines normales ou légèrement augmentées (elles ne sont diminuées que tout au début alors que l'albumine est encore normale : GOUNELLE...). Il y a donc inversion du rapport sérines/globulines. La réduction de l'albumine est un effet constant de toutes les carences protéiques, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, que celle-ci soit due à un apport insuffisant ou à un obstacle sur le tractus digestif, ou encore à une mauvaise absorption.

On peut considérer comme normaux des taux de protéines totales compris entre 60 et 80 g pour 1.000, avec carence protéique si le taux est inférieur à 60 g ; le taux de l'albumine est en général compris entre 40 et 55 g pour 1.000 et celui des globulines entre 14 et 30 g (PETERS et EISENMAN); CACHERA, LAMOTTE et DUBRISAY ont pu établir un parallélisme entre la chute de l'albumine sérique et celle de l'hémoglobine, ce qui est bien en faveur de l'origine protéiprive de l'anémie. La seule expérimentation humaine de dénutrition a été faite

par KEYS qui, sur 32 objecteurs de conscience, obtient en vingt-quatre semaines une diminution de 24,3 % du poids, de 10,3 % des protéines plasmatiques portant seulement sur l'albumine et de 29 % de l'hémoglobine totale circulante.

L'étude des bilans azotés montre que l'organisme qui subit une réduction alimentaire, une infection, etc., modifie sa structure et réduit sa masse azotée. La réduction porte surtout sur les protéines du foie, des organes lymphoïdes et de l'hémoglobine, sans modifier certaines autres fractions protéiques.

Si le bilan azoté est négatif, c'est que le sang, pour maintenir son équilibre et la nutrition des hématies et leucocytes, fait appel à la masse azotée cellulaire. Il y a accroissement du catabolisme endogène (LAMY, LAMOTTE et LAMOTTE-BARILLON), et une diminution de 1 g de protéines totales circulantes correspond à une perte de 30 g de protéines tissulaires (ELMAN).

Les protéines sériques, même si elles ne sont pas réduites, sont perturbées : modifications physiques (LAMY, LAMOTTE) et chimiques (FLORKIN et DUCHATEAU).

Le fer sérique est normal ou augmenté, même lorsqu'elles sont hypochromes (elles se comportent alors comme des anémies hypochromes non hyposidérémiques), ceci a été démontré par de nombreux auteurs : FAUVERT et ses collaborateurs trouvent des sidérémies à 255 γ , alors que la transferrine et les protoporphyrines sont abaissées (LARIZZA et VENTURA, FAUVERT et coll.).

FAUVERT, HARTMANN, GUÉNIN et THIÉBAULD, à propos de l'anémie des gastrectomisés, font un tableau résumant les caractéristiques de cette anémie protéoprive :

- diminution du volume plasmatique à 3,7 % au lieu de 5 % du poids théorique;
- diminution du volume globulaire à 2,5 % au lieu de 3,5 % du poids théorique;
- diminution de l'Hb totale circulante à 0,79 % au lieu de 1,28 % du poids théorique;
- diminution des protides totaux circulants à 0,23 % au lieu de 0,38 %;
- diminution de l'albumine totale circulante à 0,09 % au lieu de 0,20 %;
- et conservation du taux des globulines totales circulantes.

CROIZAT, REVOL, CREYSSEL et leurs collaborateurs notent de plus une courbe de Price Jones étalée, un diamètre moyen normal, mais un volume moyen augmenté.

En tous cas, le déficit protéique général retentit inévitablement sur le taux d'hémoglobine (FONTES et THIVOLLE, GLYNN et coll., FAUVERT

et coll., ASCHKENASY, etc.), et pour certains la diminution de l'hémoglobine est même un test de dénutrition azotée.

Cependant il ne faut pas être trop schématique et oublier que, en clinique humaine, ce déficit est rarement isolé, mais le plus souvent associé à des carences vitaminiques qui retentiront aussi sur l'hématopoïèse, et que d'autre part, il y a de nombreuses interactions entre tous ces facteurs aussi bien au niveau de la digestion, de l'absorption que des synthèses, le tout sous contrôle hormonal dont l'équilibre est lui aussi sensible aux modifications de l'alimentation.

La correction de la carence devra viser à réparer non seulement le déficit en protéines et acides aminés, mais aussi en calories totales, le rapport calories protidiques/calories totales devant être compris entre 9 et 17 %.

WALTERS, ROSSITER et LEHMANN, CACHERA et ses collaborateurs constatent que la réparation se traduit tout d'abord par un retour à la normale du volume plasmatique, puis des protéines circulantes et du volume globuline total, et enfin, par une normalisation complète de tous les éléments.

* *

Il nous a paru intéressant de réunir à la fin de ce travail les différentes données numériques qui ressortent de nos observations.

Anémies (sur 47 cas) :

- 11 faibles ;
- 25 moyennes ;
- 11 importantes.

V.G. (sur 47 cas) : moyenne de 1,016 :

- 3 inférieures à 0,8 ;
- 6 entre 0,8 et 0,9 ;
- 24 égales à 1 ;
- 8 entre 1,1 et 1,2 ;
- 5 supérieures à 1,2.

C.C.H.M. (sur 22 cas) :

- 7 inférieures à 31 % ;
- 14 normales ;
- 1 supérieure à 38 %.

Fer sérique (sur 21 cas) :

- 5 fois diminué ;
- 11 fois normal ;
- 5 fois augmenté.

Myélogramme : le plus souvent normal ou riche.

Protéines totales (sur 49 cas) : moyenne de 54,82 g/l :

— avec albumine (sur 42 cas) :

— 41 fois diminuée ;
moyenne : 28,2 g/l.

— avec globulines (sur 42 cas) :

— 11 fois augmentées ;
— 18 fois normales ;
— 13 fois légèrement diminuées ;
moyenne : 26,18 g/l.

CONCLUSIONS

Bien qu'elles aient été longtemps confondues avec les anémies hypochromes ferriprives ou parfois classées comme anémies sans étiologie, il semble cependant, à l'issue de cette étude, que l'on puisse conférer à une certaine catégorie d'anémies le titre de protéoprives. Si elles ne possèdent pas toujours une individualité propre, elles présentent cependant un certain nombre de caractéristiques particulières sur le plan biologique et hématologique qui leur permettent de constituer un groupe à part et relativement homogène.

En effet, quelle que soit la modalité de la carence (origine exogène ou endogène, défaut d'absorption, viciation métabolique, etc.), ces anémies sont en général macrocytaires, normochromes ou faiblement hypochromes (à l'exception cependant de celles où le facteur protéique est intriqué dans un ensemble plus complexe avec participation ferriprive ou vitaminoprive); le fer sérique est le plus souvent normal ou augmenté et la moelle normale, ces deux examens n'ayant toutefois pas été pratiqués systématiquement. Nous insistons sur le fait que, pour définir l'hypochromie, il faut plutôt se baser sur la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine que sur la valeur globulaire.

Quant aux protéines, même si elles apparaissent comme normales ou subnormales en valeur relative (notre moyenne est cependant de 54,82 g/l sur 47 observations), leur valeur absolue est le plus souvent diminuée, ce qui montre l'intérêt de la recherche, dans la mesure du possible, du chiffre des protéines totales circulantes. En tous cas, la sérum-albumine est constamment diminuée (40 fois sur 42 observations), la chute étant plus ou moins importante, les globulines restent normales ou augmentées. L'ensemble de ces faits, signalés par la quasi-totalité des auteurs, et qui se retrouve dans nos observations, paraît une constatation importante.

Il faut d'autre part signaler le rôle que peut jouer une carence en méthionine, spécialement dans certaines anémies pseudo-biermériennes réagissant mal à la thérapeutique; malheureusement, la méthionine n'a été dosée que dans 8 de nos observations, son taux étant cependant 6 fois diminué.

Par ailleurs, la part de la carence protéique suspectée dans certaines anémies hypochromes non ferriprives, ou normochromes : endocriniennes, aplastiques, etc., est difficile à évaluer et à démontrer.

De plus, ces anémies régressent, parfois même de manière spectaculaire, par le traitement protéique sous toutes ses formes, depuis le régime alimentaire normal jusqu'aux médications hautement reprotéinisantes. Cette réaction à la thérapeutique est d'autant plus rapide que l'anémie relève d'une carence protéique plus pure ; mais dans la plupart des cas, il faudra adjoindre d'autres médications telles que fer ou vitamines, ceux-ci pouvant même passer au premier plan.

Enfin, nous voulons une dernière fois insister sur la rareté de l'anémie par carence protéique pure et, plus encore peut-être, sur la rareté de la preuve formelle du déficit protéique, admis parfois sur des données théoriques, car, dans la constitution de l'hémoglobine, ce qui n'est pas fer est de source protéique. Elle est en fait bien souvent dissimulée, ou même au second plan, et devra parfois être recherchée avec soin ; cette recherche ne manque d'ailleurs pas d'intérêt, puisque, comme nous avons pu le remarquer à plusieurs reprises, dans des anémies traînantes, réagissant mal à la thérapeutique, on a pu assister à des améliorations brutales par la simple adjonction de protéines au traitement symptomatique.

Vu, le Doyen :
H. HERMANN

Vu, le Président de Thèse :
CROIZAT

Vu et Permis d'imprimer,
Lyon, le 9 mai 1960,

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

I. — GENERALITES SUR LES ANEMIES ET L'HEMOGLOBINOPOIESE

- ABRAMI (P.). — *Le Sang*, **15**, n° 6, 322, 1942.
- ALBANESE (A.), HOLT (E.), KAJDI (Ch.) et FRANKSTONE (J.). — *J. Biol. Chem.*, **148**, p. 293, 1943.
- ASCHKENASY (A.). — Symposium sur la biochimie de l'hématopoïèse. *II^e Congrès International de Biochimie*, Paris, juillet 1952.
- *Le Sang*, **23**, n° 9, 769, 1952.
- ASKANASY (M.). — *Le Sang*, **4**, 1, 1930.
- BEL (A.). — *Thèse*, Lyon, 1959.
- BÉNARD (H.). — *IV^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie*, Amsterdam, 10 septembre 1953.
- BÉNARD (A.), GAJDOS (A.), GAJDOS-TOROK (M.), POLONOVSKI (M.). — *Le Sang*, **19**, n° 6, 264, 1948.
- BÉNARD (A.), GAJDOS (A.) et RAMBERT (P.). — *Sem. Hôp. Ann.*, **25**, n° 1, 12, 1949.
- BENDITT (E.P.), HUMPHREYS (E.M.), STREUNE (R.L.), WISSLER (R.W.) et STEFFEE (C.H.). — *J. Nutrit.*, **33**, 85, 1947.
- BENNET (M.A.). — *J. Biol. Chem.*, **178**, 163, 1949.
- BERNARD (J.). — *Maladies du sang et des organes hématopoïétiques*. Flammarion éd.
- BICKEL (G.). — *Bruxelles Médical*, **25**, 1157, 1947.
- BLOCK (M.). — *Anat. Rec.*, **96**, 289, 1946.
- BOSSON (P.). — *Thèse*, Lyon, 1951.
- BOUSSER (J.). — *Rev. Praticien*, **3**, 14, 953, 1953.
- BRACHET (J.). — *Exposé Annuel de Biochimie Médicale*, **12**, 1, 1951.
- BRUSH (M.), WILLMAN (W.) et SWANSON (P.P.). — *J. Nutrit.*, **33**, 389, 1947.

- CASPERSSON (T.O.). — *Cytochemistry of protein and nucleicacids*. New York, W.W. Morton and Co ed., 1950.
- CHANNON (H.J.) et WILKINSON (J.F.). — *Biochemistry*, **29**, 350, 1935.
- CHEVALLIER (P.), FAURE (A.) et TREMBLAY. — *Le Sang*, **19**, 269, 1948.
- CREYSSSEL (R.). — *Le Rôle*, **33**, 4, 135, 1957.
- CROIZAT (P.). — *Rev. Praticien*, **3**, 14, 943, 1953.
— *Le Rôle*, **33**, 4, 123, 1957.
- CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), BOSSON (P.), MOREL (P.). — *J. Méd. Lyon*, **31**, 547, 1950.
- CROIZAT (P.), NOEL (R.), REVOL (L.). — *Hématologie clinique*. Lyon, Camugli éd., 1951.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), CREYSSSEL (R.). — *Rev. Lyon. Méd.*, **4**, 6, 179, 1955.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), CREYSSSEL (L.), MOREL (P.), MOURIQUAND (Cl.). — *J. Méd. Lyon.*, 904, 741, 1957.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), CREYSSSEL (R.), MOURIQUAND (Cl.), MOREL (P.), GOLHEN (A.). — *Le Sang*, **29**, 5, 425, 1958.
- DAVIDSON (L.S.P.). — *Cambridge Med. J.*, **64**, 474, 1939.
- ERRERA (M.). — Symposium sur la biochimie de l'hématopoïèse. *II^e Congrès International de Biochimie*, Paris, juillet 1952.
- FIESSINGER (N.) et GOTHIE (Mlle S.). — *Le Sang*, **8**, 1, 1, 1934.
- FONTES (G.) et THIVOLLE (L.). — *Le Sang*, **4**, 658, 1930.
- GAJDOS (A.). — *Le Sang*, **18**, 184, 1947.
— *Le Sang*, **21**, 8, 471, 1950.
— *Le Sang*, **29**, 3, 212, 1958.
- GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER. — *Brit. J. Exp. Path.*, **26**, 326, 1945.
- GRANICK (S.). — *Chem. Rev.*, **38**, 379, 1946.
- HAMADA (T.). — *Z. Physiol. Chem.*, 243, 1936.
- HARRIS (H.A.), NEUBERGER (A.) et SANGER (F.). — *Biochem. J.*, **37**, 508, 1943.
- JONES (O.P.). — *Arch. Path. Chicago*, **35**, 752, 1943.
- LARIZZA (P.) et VENTURA (S.). — *Le Sang*, **27**, 610, 1956.
- MÉTAIS (P.). — *Thèse de Doctorat ès Sciences*. In *Le Sang*, **28**, 167, 1957.
- MOURIQUAND (Cl.). — *Le Sang*, **29**, 6, 461, 1958.
- NEUBERGER (A.). — Ciba Foundation : Conference on Isotops in Biochemistry. Londres, Churchill ed., 1951.
- NIZET (A.). — *Thèse d'Agrég. Méd.*, Liège, 1951.
- ORTEN (J.M.), BOURQUE (J.E.) et ORTEN (A.U.). — *J. Biol. Chem.*, **160**, 435, 1945.

- PAYEN (G.). — *Thèse*, Lyon, 1954.
- REVOL (L.). — *Thèse*, Lyon, 1937.
- REVOL (L.) et MOREL (P.). — *Lyon Médical*, **83**, 17, 292, 1951.
- RICHMOND (J.E.), ALTMAN (K.L.) et SALOMON (K.). — *Sciences*, **113**, 404, 1951.
- RITTENBERG (D.) et SHEMIN (D.). — *Fed. Proc.*, **5**, 153, 1946.
- ROBSCHUIT-ROBBINS (E.S.), MILLER (L.L.) et WHIPPLE (G.H.). — *J. Exp. Med.*, **89**, 339, 1949.
- ROCHE (J.) et DERRIEN (Y.). — *Le Sang*, **24**, 97, 1953.
- SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.), KRUH (J.). — *Le Sang*, **24**, 142, 1953.
- SHEMIN (D.). — *III^e Congrès de Biochimie*. Bruxelles, Harvey Lect., **50**, 258, 1955.
- SHIVE (W.). — *Vitamins and Hormons*, 9, 75, 1951.
- THORELL (B.). — *Acta Med. Scand.*, suppl. 200, 1947.
— *Sem. Hôp. Paris*, **24**, 1708, 1948.
- VOEGTLIN (R.), MÉTAIS (P.), CONRAD (M.). — *Presse Médicale*, **58**, 1349, 1950.
- WHIPPLE (G.H.). — *Am. J. Med. Sc.*, 203, 477, 1942.
- WHIPPLE (G.H.) et ROBSCHUIT-ROBBINS (F.S.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **36**, 629, 1937.
- WINTROBE (M.M.). — *Clinical hematology*. Philadelphia, Lea and Febiger ed., 4^e édition, 1956.
— *Physiological implication of the anemie state. Nutritional Anemian*, vol. I. R. Gould. Research Foundation, 1949.

II. — GLANDES ENDOCRINES ET HEMATOPOIESE

- ANTONELLI (G.). — *Policlinico*, 21, 97, 1914.
- ARVY (L.). — *Le Sang*, **15**, 6, 328, 1942.
- ASCHKENASY (A.). — *Le Sang*, **17**, 34, 1946.
— *Le Sang*, **17**, 395, 1946.
— *Le Sang*, **23**, 89, 1952.
— *Le Sang*, **25**, 15, 1954.
- ASCHKENASY (A.) et ASCHKENASY-LELU (P.). — *Le Sang*, **18**, 544, 1947.
— *Le Sang*, **20**, 77, 1949.
- ASCHKENASY (A.) et BENHAMOU (P.). — *Ann. d'Endocrin.*, **12**, 682, 1951.
- ASCHKENASY (A.) et DRAY (F.). — *Le Sang*, **25**, 5, 461, 1954.
- ASCHKENASY (A.) et PARIENTE. — *C.R. Soc. Biol.*, **146**, 658, 1952.

- ASCHKENASY (A.), POLONOVSKI (M.) et ROLLAND (G.J.). — *Le Sang*, **19**, 675, 1948.
— *J. Physiol.*, **41**, 469, 1949.
- ASCHKENASY (A.) et PUYO (G.). — *C.R. Soc. Biol.*, **146**, 352, 1952.
- AXELROD (A.R.) et BERMAN (L.). — *Blood*, **6**, 436, 1951.
- BAKER (B.L.), PLISKE (E.C.), KENT (J.F.), Mc GENTY (J.D.), VAN DYKE (J.G.) et BETHEL (F.H.). — *Endocrinology*, **57**, 4, 472, 1955.
- BODDAERT (J.). — *Rev. Belge Path.*, **20**, 276, 1950.
- BOMFORD (R.R.). — *Quart. J. Med.*, **29**, 531, 1936.
— *Quart. J. Med.*, **7**, 495, 1938.
- BOUSSER (J.), HELLOIN (C.), DE MENIBUS. — *Le Sang*, **23**, 195, 1952.
- BOWMANN (B.J.) et STAFFORD (R.O.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **87**, 1, 136, 1954.
- BOZONNET (V.). — *Thèse*, Lyon, 1948.
- CRAFTS (R.C.). — *Endocrino.*, **29**, 596, 1941.
— *Endocrino.*, **39**, 401, 1946.
— *Endocrino.*, **45**, 159, 1949.
- CRAFTS (R.C.) et WALKER (P.F.). — *Endocrino.*, **41**, 340, 1947.
- DAUGHADAY (W.H.), WILLIAMS (R.H.) et DALAND (G.A.). — *Blood*, **3**, 1342, 1948.
- DEBRAY (Ch.) et DEBRAY (J.). — *Sem. Hôp.*, **29**, 3581, 1953.
- DRABKIN (D.L.). — *J. Biol. Chem.*, 182, 335, 1950.
- DREYFFUS (G.), PERTUISET (B.), SAVOIE (J.C.) et SEBAOUN (J.). — *Ann. Endocrin.*, **15**, 3, 351, 1954.
- DUCOMMUN (P.), FORTIER (C.) et SELYE (H.). — *Rev. Canad. Biol.*, **9**, 477, 1951.
- FALTA in ASCHKENASY. — Symposium sur la biochimie de l'hématopoïèse. *II^e Congrès International de Biochimie*, Paris, 1952.
- FAVRE-GILLY (J.), GATEL et CROIZAT (P.). — *Le Sang*, **27**, 515, 1956.
- FELDMAN (J.D.). — *Endocrin.*, **46**, 6, 552, 1950.
- FELLINGER (K.) et PFLEGER (R.). — *Zeitsch. f. Exper. Med.*, **98**, 567, 1936.
- FERRARI (R.). — *Haematol.*, **11**, 421, 1930.
- FIESSINGER (N.) et GAULTIER (M.). — *Le Sang*, **14**, 492, 1941.
- GATEL (M.). — *Thèse*, Lyon, 1952.
- GOLDBERG (I.). — *C.R. Soc. Biol.*, 128, 1938.
- GORDON (A.), KADOW (P.C.), FINKELSTEIN (G.) et CHARIPPER (H.A.). — *Am. J. of Med. Sc.*, **212**, 285, 1946.
- GUGGENHEIMER (H.). — *D. Arch. Clin. Med.*, **107**, 518, 1912.

- GUINET (P.), FAVRE-GILLY et GIRARD (P.). — *Rev. Lyon. Méd.*, 1, 21, 1952.
- HAYNAL (E.). — Académie Hongroise des Sciences, section médicale, 16 juin 1952.
- HEILMEYER (L.). — *Biochem. Ztschr.*, **296**, 383, 1938.
- HOSKINS et SLEEPER. — In *Thèse V. BOZONNET*, Lyon, 1948.
- HOUSSAY (B.). — *Congrès de la Société Intern. d'Hématol.*, Mar del Plata, 27 septembre 1952.
- HUBBLE et LOND. — *The Lancet*, **225**, 113, 1933.
- INTROZZI (P.). — *Congrès de la Société Intern. d'Hématol.* In *Le Sang*, **23**, 791, 1952.
- KLOTZ (H.P.) et SIVADON. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **73**, 199, février 1949.
- KOCHAKIAN (C.D.) et MURLIN (J.R.). — *J. Nutrit.*, 10, 437, 1935.
- KUNDE (M.B.), GREEN (M.F.) et BURUS. — *Am. J. Physiol.*, **99**, 469, 1932.
- LARIZZA (P.) et NOTARIO (A.). — *Iposi ed Emopoiesi*. Pavia, Typogr. del Libro, 1952.
- LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.) et MIGNOT (J.). — *Ann. d'Endocrin.*, **8**, 206, 1947.
- LEDERER (J.) et CANIVEZ (R.). — *Ann. d'Endocrin.*, **14**, 653, 1953.
- LELU (P.). — *Thèse*, Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand, 1943.
- LEMAIRE (A.), LOEPER (J.) et LOEPER (Mlle J.). — *Presse Médicale*, **57**, 1117, 1949.
- LEPRAT (J.). — *Presse Médicale*, **65**, 871, 1957.
- LEPRAT (J.) et BERNARD (J.). — *Le Sang*, **27**, 779, 1956.
- LERMAN (J.) et MEANS (J.S.). — *Endocrino.*, **16**, 523, 1932.
- LEVIN (L.). — *Am. J. Physiol.*, **58**, 258, 1943.
- LEVIN (L.), LEATHEM (J.H.) et CRAFTS (R.). — *Am. J. Physiol.*, **136**, 776, 1942.
- LI (C.H.). — *Growth*, 12, suppl. 1948, 47.
- MANSFELD (G.). — *Presse Médicale*, **46**, 993, 1938.
- MATTEI (Ch.), SIMONIN (P.), BARBE (A.), CHOUX (J.), PACHE (Mme) et DAHL. — *Presse Médicale*, **64**, 8, 169, 1956.
- MEYER (O.O.), STEWART (G.T.), TREWLIS (E.W.), RUSH (H.P.). — *Folia Haematol.*, 57, 99, 1937.
- MOORE (C.V.). — *Obst. Gynec. Surg.*, 10, 826, 1955.
- OLMER (J.), ERLANDE (G.), ABIGNOLI (E.). — *Presse Médicale*, **65**, 887, 1957.
- ORTEN et ORTEN. — *J. Nutrit.*, **26**, 21, 1943; **30**, 137, 1945; **31**, 765, 1946.

- PAIN (Cl.). — *Thèse*, Paris, 1957.
- PARIENTE (Ph.). — *Thèse*, Paris, 1952.
- PERSIKE (E.C.). — *Endocrino.*, 42, 356, 1948.
- RUSSEL (J.A.). — *Am. J. Physiol.*, **13**, 327, 1951.
- SACCHETTI (C.) et BIANCHINI (E.). — *Le Sang*, **24**, 344, 1953.
- SHARPE (J.). — *The Am. J. of Med. Sciences*, **194**, 382, 1937.
- STEIN (K.F.) et JACOBSEN (B.). — *Anat. Rec.*, **88**, 459, 1944.
- STERN et ALTSCHULE. — *J. Clin. Invest.*, **15**, 633, 1936.
- STONE (C.). — *Ann. Int. Med.*, **2**, 215, 1928.
- STUBER (B.) et STERN (F.). — *Biochem.*, 191, 1927.
- TARDY (J.). — *Thèse*, Lyon, 1953.
- TERROINE (E.F.), LÉVY (M.). — La synthèse protéique. C.N.R.S., 1952.
- THOMPSON (W.O.). — *J. Clin. Invest.*, **2**, 477, 1926.
- VOLLMER (E.P.), GORDON (A.S.), LEVENSTEIN (I.) et CHARIPPER (H.A.). — *Endocrino.*, **25**, 970, 1939.
- WHITE (A.) in TRÉMOLIÈRES (J.) et DERACHE (R.). — XXIX^e Congrès Français de Médecine, Masson éd., 1953.
- WILSON (P.E.). — *Med. J. Austr.*, **31**, 261, 1944.
- ZONDEK (H.) et WISLICKI (L.). — *Klin. Wschsch.*, **10**, 964, 1931.

III. — DENUTRITION, MALNUTRITION ET ERYTHROPOIESE

- ACHARD (Ch.) et HAMBURGER (M.). — *C.R. Ac. des Sciences*, 309, 18 août 1930.
- CHEVALLIER (P.) et TRÉMOLIÈRES (J.). — *Ann. de Nutrit. et Al.*, **1**, 2, 215, 1947.
- AKROYD et COPELAND, WALLERES et TAYLOR in RICHET. — Insuffisances alimentaires. Expansion Scientifique Française, 1950.
- ALTMANN (A.). — *Clin. Proc.*, **7**, 32, 1948.
- *S. Af. J. Clin. Sc.*, **4**, 2, 71, 1953.
- ALTMANN (A.) et MURRAY (J.F.). — *S. Af. J. Clin. Sc.*, **13**, 91, 1948.
- AUTRET (M.) et BEHAR (M.). — *Bull. World. Health. Org.*, **11**, 6, 891, 1954.
- BENHAMOU (E.). — XXIX^e Congrès Français de Médecine, Paris, **3**, 531, 1953.
- BERGERET (Ch.). — *Sem. Hôp. Paris*, **27**, 47, 2036, 1951.

- BETHELL (F.H.), BLECHA (A.E.) et HASTINGS VAN SANT (J.). — *J. Am. Diet. Ass.*, **19**, 165, 1943.
- BETHELL (F.) et ROTTSCHAEFFER (G.). — *Univ. Hosp. Bull. Ann Arbor*, **2**, 65, 1936.
- BROCK (J.F.). — *Nutrition Rev.*, **13**, 1, 1, 1955.
- BROCK (J.F.) et AUTRET (M.). — Etude de la F.A.O. Rome, 8 mars 1952.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.) et DUBRISAY (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, **27**, 73, 3298, 1951.
- CHEDID (P.), TABET (M.), SAFA (A.) et AOUOIDA (J.). — *Arch. Franç. Péd.*, **9**, 5, 507, 1952.
- CONFÉRENCE INTERAFRICAINNE SUR L'ALIMENTATION ET LA NUTRITION. — Cameroun, 3 octobre 1949.
- CONGRÈS INTERNATIONAL DES DÉPORTÉS. — Paris, 1954.
- DAVIN (R.). — *Thèse*, Bordeaux, 1955.
- DEAN (R.F.A.) et SCHWARTZ (R.). — *Ann. de la Nutrit. et de l'Al.*, **2**, 10, 59, 1956.
- DEBRÉ (R.), ROYER (P.), LESTRADET (H.), REISER (D.). — *Sem. Hôp. Paris*, **29**, 1899, 1954.
- DELBARRE (F.). — *XXIX^e Congrès Français de Médecine*, Paris, **3**, 497, 1953.
- DELON (J.). — *Algérie Médicale*, **6**, 57, 553, 1953.
- DOBERSKY (P.) et VULTERINOVA (M.). — *Congrès Intern. Nutrit.*, Paris, 240, 1957.
- DUBRISAY (J.). — *Thèse*, Paris, 1950.
- DUMAZERT (C.) et VERMEULEN (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, **141**, 292, 1947.
- ELMAN. — *J. Exp. Med.*, **77**, 1, 1943.
- FANCONI et PRADERS in DEAN et SCHWARTZ. — *Ann. de la Nutrit. et de l'Al.*, **2**, 10, 59, 1956.
- F.A.O. — Protein Malnutrition. *Proc. Conf. Jamaïca*, 1953.
- F.A.O. — Besoins en calories. *Rapp. II^e Com. des Besoins en Calories*, Rome, 1957.
- FIESSINGER (N.), TIFFENEAU (R.) et TRÉMOLIÈRES (J.). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **59**, 21, janvier 1943.
- FLORKIN (M.) et DUCHATEAU-BOSSON (G.). — *Acta Biol. Belg.*, 221, 1942.
- FRONTALI (G.). — *Exp. Med. and Surg.*, **12**, 2, 305, 1954.
- GAJDOS (A.). — *La Revue du Foie*, **4**, 369, 1945.
- GILLMAN (J.) et GILLMAN (Th.). — Perspectives in human malnutrition. New York, Grune et Stratton ed., 1951.
- GOUNELLE (H.). — *XXIX^e Congrès de Médecine*, Paris, **3**, 609, 1953.

- GOUNELLE (H.) et DELBARRE (F.). — *Congrès de Genève*, 1949.
- GOUNELLE (H.), SASSIER et DELBARRE (F.). — *C.R. Soc. de Biol.*, **5**, 6, 258, 1947.
- HAHN (P.F.) et WHIPPLE (G.H.). — *The J. of Exp. Med.*, **69**, 2, 315, 1939.
- HEMMELE (G.). — *Colloque Nestlé sur les Acides Aminés*, Lausanne, 282, 16 avril 1953.
- JAYASEKERA (H.T.W.), DE MEL (B.V.) et COLLUMBINE (H.). — *Ceylon J. Med. Sc.*, **8**, 1, 1951.
- JONES (E.J.), MAC CALL (K.B.), ELVEHJEM (C.A.) et CLARK (P.F.). — *Blood*, **2**, 154, 1947.
- KEYS (A.), BROZEK (J.), HEUSCHEL (A.), MICKELSEN (O.) et TAYLOR (H.L.). — *The biology of human starvation*. Minneapolis, The University of Minnesota Press, 1950.
- KINNEY (T.D.). — *J. Exp. Med.*, **90**, 147, 1949.
- LAMBRECHT (A.) et HOLEMANS (K.). — *Ann. Soc. Belge Med.*, **32**, 657, 1953.
- LAMY (M.), LAMOTTE (M.) et LAMOTTE-BARRILLON (J.). — *La dénutrition*. Doin éd., 1948.
- *Sem. Hôp. Paris*, **14**, 427, février 1948.
- LOEPER (M.) et LOEPER (J.). — *Bull. Ac. Méd.*, **128**, 414, 1944.
- LUMIÈRE (A.). — *Bull. Acad. Méd. Paris*, **129**, 160, mars 1945.
- MADDEN (S.C.) et WHIPPLE (G.H.). — *Physiol. Rev.*, **20**, 194, 1940.
- MALLARMÉ (J.). — *Le Sang*, **23**, 9, 717, 1952.
- MARCHAL (G.), ROUAULT (M.) et DEPRÉ (V.). — *Le Sang*, **15**, 410, 1942.
- MOURIQUAND (Cl.). — *Thèse*, Lyon, 1951.
- MOURIQUAND (G.). — *XXIX^e Congrès Français de Médecine*, Paris, **3**, 565, 1953.
- NGUYEN LAN DINH. — *Thèse*, Paris, 1958.
- NORMET (L.). — *Bull. Soc. Sc. Hyg. Alimentation*, **25**, 153, 1937.
- PILLE (G.). — *Thèse Pharmacien d'Etat*, Marseille, 1957.
- POUMAILLOUX (M.). — *Le Sang*, **15**, 415, 1942.
- RICHEL (Ch.) et DELBARRE (F.). — *Insuffisance alimentaire*. L'Expansion Scientifique Française éd., 1950.
- RICHEL (Ch.), MEYER-HEINE (A.), PECKER (J.), BERTRAND (J.) et PUYO (G.). — *Sem. Hôp. Paris*, **72**, 4018, 1954.
- ROSENCHER (H.). — *Thèse*, Paris, 1946.
- SARROUY (Ch.), RAFFI (A.) et CLAUSSE (J.). — *Pédiatrie*, **41**, 685, 1952.
- SIMONART (Ed.). — *La dénutrition de guerre*. Maloine éd.

- STRANSKY (E.) et DANIS-LAWAS (D.F.). — *Ann. Paediat.*, **174**, 226, 1950.
- TARA (S.). — *Le Sang*, **15**, 408, 1942.
- TRÉMOLIÈRES (J.). — Les amino-acides dans l'alimentation parentérale. Amino-acides, peptides, protéines. A.E.C., 1959.
- TRÉMOLIÈRES (J.) et DERACHE (R.). — XXIX^e Congrès Français de Médecine, Paris, **3**, 475, 1953.
- TRÉMOLIÈRES (J.) et PÉQUIGNOT (C.). — *Ann. Nutrit. et Al.*, **8**, 2, 145, 1949.
- TROWELL (H.C.), DAVIES (J.N.P.) et DEAN (R.F.A.). — Kwashiorkor. Londres, Arnold ed., 1954.
- *Brit. Med. J.*, **2**, 798, 1952.
- TROWELL (H.C.) et MUWAZI (E.M.K.). — *Arch. Dis. Child.*, **20**, 110, 1945.
- VEGHELYI (P.V.). — *Ann. Paediatrici*, Bâle, **175**, 5, 349, 1950.
- VEGHELYI (P.V.), KEMENY (T.T.), POZSONYI (T.) et SOS (J.). — *Am. J. Dis. Child. Chicago*, **79**, 658, 1950.
- WALTERS (J.H.), ROSSITER (R.J.) et LEHMANN (H.H.). — *Lancet*, **252**, 1, 244, 1947.
- WILLIAMSON (C.S.) et ETS. — *Am. J. Physiol.*, **77**, 1926.

IV. — HEMATOLOGIE DES VIEILLARDS

- BINET (L.). — Précis de gérontologie. Paris, Masson éd., 1955.
- BOCK (J.R.). — *J. Gerontol.*, **3**, 119, 1948.
- BOVIS (R.). — *Thèse*, Bordeaux, 1954.
- DELOCHE (M.). — *Thèse*, Lyon, 1958.
- DESTREM (H.). — A la conquête du troisième âge. Paris, Gallimard éd., 1958.
- GINGOLD (N.). — *Le Sang*, **29**, 3, 230, 1958.
- GINGOLD (N.), CAMPEANO (S.) et PODHORSCHI (A.). — *Le Sang*, **29**, 4, 318, 1958.
- GINGOLD (N.), PODHORSCHI (A.), CUTCUDACHE (C.), ENACHE-CIUNTU (F.) et BALAN (A.). — *Le Sang*, **29**, 3, 237, 1958.
- GOUNELLE (H.). — *Le Sang*, **23**, 9, 766, 1952.
- MATTIOLI (G.), RUBERTIS (C. DE) et PIERANGELI (A.). — *Minerva Chir.*, **13**, 1139, 1958.
- MILLET (M.M.) et BALLE-HELAERS (E.). — *Le Sang*, **6**, 735, 1932.
- SHAPLEIGH (J.B.), MAYER (S.) et MOORE (C.V.). — *J. Gerontol.*, **7**, 207, 1952.

V. — HEMATOLOGIE ET GROSSESSE

- ANDRÉ (R.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **65**, 207, 1949.
- EZES (H.) et ASSUS (A.). — *Gynec. et Obstétrique*, **56**, 52, 1957.
- GOUNELLE (H.), FRANÇOIS (A.) et BILLETTE (J.). — *Bull. Acad. Méd.*, **27**, 465, 1951.
- MARTIN DU PAN (R.), MOORE (D.), FISHER (Ed.). — *XXVIII^e Congrès de Médecine*, Genève, **2**, 139, 1949.
- MAYER (M.) et DREYFUS (C.). — *Sem. Hôp. Paris*, **25**, 3925, 1949.
- MESSERSCHMITT (J.). — *Algérie Méd.*, **62**, 10, 103, 1958.
- SUREAU (M.), GOUNELLE (H.) et FRANÇOIS (A.). — *Bull. Soc. Gyn. et Obst. Paris*, **11**, 4, 1950.

VI. — AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES
ET HEMATOLOGIE

- AUGUSTE (Ch.) et PARIS (J.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **44**, 1200, novembre 1955.
- BADENOCH (J.) et CALLENDER (J.T.). — *Blood*, **9**, 123, 1954.
- BINET (L.), BOUR (H.) et DEJOURS (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **13**, 596, 1950.
- BISERTE (G.) et GUERRIN (F.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **43**, 7, 876, 1954.
- BOIVIN (P.), HARTMANN (L.) et FAUVERT (R.). — *Sem. Hôp. Paris*, **31**, 3843, 6 décembre 1955.
- BONNET (P.M.). — *Thèse*, Lyon, 1952.
- BOUNIN (H.), MORETTI (C.) et PÈNE (P.). — *Presse Méd.*, **60**, 35, 762, 1952.
- CACHERA (R.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **38**, 668, 1949.
- CACHERA (R.), DEBRAY (C.) et DARNIS (F.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **41**, 60, 606, 1952.
- CAMERON (D.G.), WATSON (G.M.) et WITTS (L.J.). — *Blood*, **4**, 80, 1949.
- CATTAN (R.). — *Presse Méd.*, **60**, 1219, 17 septembre 1955.
- CATTAN (R.), CARASSO (R.) et FRUMUSAN (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **68**, 233, 8 février 1952.
- CATTAN (R.), CARASSO (R.), FRUMUSAN (P.), GASTARD (J.) et GUIHARD. — *Le Sang*, **23**, 9, 237, 1952.
- CATTAN (R.), FRUMUSAN (P.) et CARASSO (R.). — *Le Médecin Français*, **17**, 10, septembre 1949.

- CHABROL (E.), SALLET (J.), CACHIN (M.) et TRÉTEAU (H.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 314, juillet 1942.
- CREYSSSEL (R.), REPLUMAZ, PINET, BOSSON (P.) et PAYEN (G.). — *Rev. Lyon Méd.*, **2**, 5, mai 1953.
- CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), FRANÇOIS (R.) et MOREL (P.). — *Lyon Méd.*, **83**, 7, 97, 1949.
- CROIZAT (P.) et REVOL (L.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **38**, 604, 1949.
- DEBRAY (Ch.), PERGOLA (F.), MATHÉ (G.) et MADELAINE (P.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **38**, 11, 1136, 1949.
- DVOSKIN (S.), LADUE (J.S.) et PACK (G.T.). — *J. Am. Med. Ass.*, **148**, 886, 1952.
- FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), GUÉNIN et THIÉBAULD. — *Le Sang*, **23**, 9, 745, 1952.
- FAUVERT (R.), LORTAT-JACOB (J.L.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **40**, 565, 1951.
- FAUVERT (R.), MALLARMÉ (J.), HARTMANN (L.) et BOIVIN (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **71**, 256, février 1955.
- *Le Sang*, **29**, 6, 475, 1958.
- FORSYTH (J.W.B.). — *Lancet*, **273**, 720, 1957.
- GIRARD (M.) et CHABANON (R.). — *J. Méd. Lyon*, **32**, 754, 521, 1951.
- GIRARD (M.) et GUILLERMET (J.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **41**, 4, 467, 1952.
- GIRARD (M.), MOREL (P.) et CHABANON (R.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **39**, 97, 1950.
- HAWKINS (C.F.). — *Lancet*, **2**, 387, 1950.
- HILLEMAND (P.), CHAOUAT (Y.) et ROOL (G.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **23**, 924, juin 1951.
- HILLEMAND (P.), FAUVERT (R.), HEPP (R.), VIGNIE (R.), HARTMANN (L.), BRULÉ et CHAPUI. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, **68**, 178, février 1952.
- LAMBERT DE CRÉMEUR (Y.). — *Thèse*, Bordeaux, 1956.
- LAMBLING (A.), CONTE (M.), BOISSIER et ERFMANN. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **65**, 161, février 1949.
- LÉDERER (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, **27**, 1975, 1951.
- MELISSINOS (M.K.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **44**, 9, 1020, 1955.
- PLAUCHU (M.), CREYSSSEL (R.) et MOURIQUAND (Cl.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, **11**, 40, 1245, 1951.
- ROBINEAUX (R.). — *Le Sang*, **23**, 717, 1952.
- ROOL (G.). — *Thèse*, Paris, 1952.
- *Arch. Mal. App. Dig.*, **7**, 884, juillet 1955.
- VACHON (A.), LEJEUNE et ASTRUC (H.). — *Rev. Lyon Méd.*, **3**, 383, 1954.

VII. — AFFECTIONS HEPATIQUES ET HEMATOLOGIE

- BOIVIN (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 957, décembre 1958.
- BOIVIN (P.), LOVERDO (A.), NICOLLO (S.) et FAUVERT (R.). — *Sem. Hôp. (Pathologie et Biologie)*, **34**, 1059, 1958.
- CROIZAT (P.), MOREL (P.), CREYSEL (R.), MOLINE (L.) et PAYEN (G.). — *J. Méd. Lyon*, **35**, 95, février 1954.
- DELORE (P.), TOURNIAIRE (J.) et GRIMALDI. — *XXXII^e Congrès Français de Médecine*, Lausanne, 235, 1959.
- FAUVERT (R.), HARTMANN (L.) et BOIVIN (P.). — *Sem. Hôp. Paris*, **31**, 6, 1955.
- FREI (J.), REYMOND (Cl.), BOREL (Cl.), BAER (A.), RYSER (H.), WILD (Cl.) et VANOTTI (A.). — *XXXII^e Congrès Français de Médecine*, Lausanne, 319, 1959.
- GIRARD (M.), PLAUCHU (M.) et LOISY (C.). — *J. Méd. Lyon*, **34**, 71, 5, février 1953.
- JANDL (J.H.). — *J. Clin. Invest.*, **34**, 390, 1955.
- LARSEN (G.). — *Act. Med. Scand.*, **132**, suppl. 220, 1948.
- MASSON (G.). — *Thèse*, Lyon, 1957.
- MOLINE (L.). — *Thèse*, Lyon, 1952.
- TARVER (H.) et RHEINHARDT (W.O.). — *J. Biol. Chem.*, **167**, 395, 1947.
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), MOUTIER (F.) et KLOTZ (H.P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **24**, 115, 1936.
- WILHELM (E.). — *Thèse*, Strasbourg, 1956.

